

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. J. Hamm

Untersuchungen über Blasenkarzinome bei Arbeitern in der Gummiindustrie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Wolfram Flach

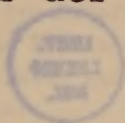
aus Kassel

Marburg 1967

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. J. Hamm

Untersuchungen über Blasenkarzinome bei Arbeitern in der Gummiindustrie



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Wolfram Flach

aus Kassel

Marburg 1967



Angenommen von der medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 17. Mai 1967
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Dekan : Prof.Dr.med.et med.dent. H.Heuser
Referent : Prof.Dr.med. J.Hamm
Correferent: Prof.Dr.med. F.Schleyer

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung : Die Bedeutung der Krebskrankheit.	1
 B _I Kanzerogene bei der Entstehung von Blasenkarzinomen in der mo- dernen Industrie.	 2
1. Definition des Berufskrebses.	2
2. Verschiedene Berufskrebse.	4
3. Blasenkrebsfälle durch aroma- tische Amine.	6
4. Wirkungen der Krebsnoxen auf die Blasenschleimhaut.	9
5. Exposition, Latenz und Einfluß des Dosis-Wirkungs-Prinzips bei der Entstehung von Blasen- karzinomen.	12
6. Der biochemische Wirkungsmechanis- mus der aromatischen Amine im menschlichen Organismus.	16
7. Veröffentlichungen über das ge- häufte Vorkommen von Blasenkarzi- nomen in der englischen Gummi - industrie.	18
 II Erhebungen in der Gummiindustrie über die kanzerogene Wirkung von Alterungsschutzmitteln.	 21
1. Übersicht über die seit 1952 als Berufskrebse in Hessen gemeldeten Blasenschleimhautveränderungen.	21

	Seite
2. Die in Deutschland verwendeten Gummialterungsschutzmittel und ihr Karzinogengehalt.	25
3. Methodik bei der Suche nach etwaigen Blasenkrebsen bei ehemaligen Arbeitern der Gummiindustrie.	29
4. Auswertung der Untersuchungsergebnisse mit Darstellung der Arbeitsplatzverhältnisse.	31
a) Im Mischraum	31
b) In der Schlauchabteilung	41
c) In der Reifenherstellung	46
C Besprechung der gesamten Untersuchungsserien.	56
D Zusammenfassung .	63

A Einleitung : Die Bedeutung der Krebskrankheit.

In unserer Zeit, da ein großer Teil der Infektionskrankheiten mit den modernen Arzneimitteln beherrscht werden kann, erscheint die Krebskrankheit der Menschheit besonders bedrohlich. Trotz aller Fortschritte in der Ursachenforschung, der Diagnostik und der Therapie dieser Krankheit, die weit über das persönliche Leid des Einzelnen und seiner Familie hinaus, auch zu einem sozialen Problem zu werden droht, hat der Krebs als Todesursache in den letzten Jahrzehnten immer mehr zugenommen. Starb um die Jahrhundertwende nur jeder 30. an einer bösartigen Geschwulst, so war es im Jahre 1960 immerhin schon jeder 5.. Diese erschreckende Zahl kann zum Teil mit der erheblich verbesserten Diagnostik und der gestiegenen Lebenserwartung erklärt werden. Immer mehr Menschen erleben heute ihren Krebs, vor dessen Manifestwerden auf Grund seiner langen Latenz unsere Urgroßeltern schon gestorben waren.

Immerhin bleibt nach Abzug dieser scheinbaren Steigerung doch ein Mehr, das nicht mit einem bloßen Ansteigen der natürlichen Spontankrebsquote, wie sie schon bei unseren Urgroßeltern vorhanden war und nicht mit der erhöhten Lebenserwartung, sondern nur durch die Annahme eines induzierten Krebses erklärt werden kann. Das Vorkommen solcher induzierter, durch äußere Einwirkungen hervorgerufener Krebse im Gegensatz zu den immer schon regelmäßig aufgetretenen Spontankrebsen, ist experimentell gesichert.

Durch die Erkenntnis, daß körpereigene und körperfremde Stoffe Krebs zu induzieren vermögen, konnte in der Krebsbekämpfung in den letzten Jahren neben die teilweise erfolgreiche Frühbehandlung die noch wertvollere Frühverhütung durch Ausschalten bekannter Noxen gestellt werden. Allerdings ist bis heute noch nicht mit Sicherheit geklärt, ob diese Substanzen den Krebs verursachen oder ob sie die Entstehung nur begünstigen. Da für die Krebserkrankungen bisher schon mehr auslösende Faktoren bekannt und gesichert sind als für jede andere Krankheit, liegt die Annahme nahe, daß sie alle erst das intrazelluläre, entscheidende und bisher noch ungeklärte Ereignis lediglich herbeiführen oder begünstigen.

B I Kanzerogene bei der Entstehung von Blasenkarzinomen in der modernen Industrie .

1. Definition des Berufskrebses .

Mit einem Großteil jener Substanzen, denen man eine karzinogene Wirkung nachsagt, kommen heute fast alle Menschen in Berührung, denn diese Stoffe befinden sich in Nahrungsmitteln, in Arzneien und Genußmitteln, in kosmetischen Präparaten und Luftverunreinigungen. Einige Menschen sind aber an ihrem Arbeitsplatz offenbar zwangsläufig noch anderen chemischen oder physikalischen Einwirkungen ausgesetzt, die krebserzeugend wirken, denn sie erkranken häufiger. Auf diese Weise wurde die Schädlichkeit einer Noxe erkannt und teilweise im Tierexperiment bestätigt.

Diese durch Chemikalien oder physikalische Einwirkungen am Arbeitsplatz erzeugten bösartigen Neubildungen werden als Berufskrebse bezeichnet und als solche entschädigt, soweit die berufliche Ursache gesichert ist und die Krankheit in der Liste der Berufskrankheiten nach der zur Zeit gültigen sechsten Verordnung über Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten aufgeführt ist. Die Berufskrebse kommen nur in Organen vor, die krebsbildenden Umwelteinflüssen ausgesetzt sind. So können diese Noxen z.B. direkt auf die Haut einwirken oder durch Inhalation in der Lunge, durch Ausscheidung in den ableitenden Harnwegen und durch Speicherung in den Knochen bösartige Geschwülste hervorrufen. Diese Krebse unterscheiden sich deutlich von den durch Unfälle hervorgerufenen Krankheiten. Sie gehören zu den unter Umständen durch die gleichen oder ähnlichen Ursachen hervorgerufenen Umweltmalignomen, von denen sie nur durch eine genaue Erhebung der Berufsanamnese zu unterscheiden sind. Selbstverständlich ist von den Berufskrebsen durch den gleichartigen und dauernden Umgang mit der Schädlichkeit ein wesentlich höherer Prozentsatz an Menschen befallen, jedoch sagt das im Einzelfall nichts zur Unterscheidung aus. Gänzlich unmöglich ist es etwa für einen Gutachter, nur nach dem klinischen und histologischen Bild zu entscheiden, ob es sich um einen sogenannten Spontankrebs oder um einen durch bestimmte chemische oder physikalische Ursachen hervorgerufenen Tumor handelt. Als wichtigsten Unterschied gilt die verschiedene Altersverteilung bei den Spontan- und den Berufskrebsen. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei den Berufskrebsen angeblich in einem früheren Lebens -

alter. Auch sollen seltener Metastasen vorkommen und der Verlauf bis zum Tode länger dauern, während Rezidive häufiger beobachtet werden. Wer aber vermag schon mit Sicherheit zu entscheiden, ob es sich bei den hier als " Spontankrebs " bezeichneten Tumoren nicht ebenfalls um das Ergebnis eines Jahrzehnte langen Wirkens von exogenen Noxen handelt ? Aus diesem Mangel an Unterscheidungsmöglichkeiten ergibt sich das Problem, jedes Karzinom eines Arbeiters, der während einer längeren Zeit mit kanzerogenen Substanzen zu tun gehabt hat, als Berufskrebs anzusehen, obwohl der gleiche Tumor auch einen gewissen Prozentsatz von Menschen befällt, die niemals mit dem bestimmten Agens in Berührung gekommen sind.

2. Verschiedene Berufskrebse .

Der am längsten bekannte Berufskrebs ist wohl der Bilharziakrebs der Fellachen in Ägypten. Bei der Feldarbeit im Nilschlamm kommt es zur Infektion mit dem Parasiten *Schistosoma haematobium* Bilharzii, durch dessen Giftwirkung gehäuft Krebse der Blase und des Colons verursacht werden. Der erste Berufskrebs im heutigen Sinne ist der Scrotumkrebs der Schornsteinfeger, der 1775 von PERCIVAL POTT in England beschrieben wurde. VOLKMANN hat im Jahre 1876 zum ersten Mal über Berufskrebse in einem Industriebetrieb berichtet, nämlich über Hautkrebse bei Braunkohlenteerarbeitern.

REHN hat 1895 über zwei Blasenpapillome und ein Blasenkarzinom bei Fuchsinarbeitern berichtet, nachdem schon GRANDHOMME im Jahre 1877 (nach KOELSCH) bei Arbeitern in der deutschen chemischen Industrie gehäufte Blasenstörungen festge-

stellt hatte. REHN kommt aber das Verdienst zu, den ursächlichen Zusammenhang zwischen der beruflichen Tätigkeit und den Blasenschleimhautveränderungen und damit zum ersten Male exogene Stoffe als Ursache für Krebsleiden an einem inneren Organ erkannt zu haben. Die Schlüsse, die REHN damals zog, haben nach 70 Jahren noch nichts von ihrer Bedeutung eingebüßt.

1. Die Gase, welche sich bei der Fuchsinfabrikation entwickeln, führen zu Störungen im Harnapparat.
2. Bei langjähriger Beschäftigung in dem Fuchsinbetrieb können sich infolge des dauernden Reizes Blasengeschwülste entwickeln.
3. Die schädigende Einwirkung beruht im Wesentlichen auf der Einatmung von Anilindämpfen.

Daß die schädigenden Substanzen durch die Lunge in den Körper gelangten und als Lösungen im Harn vorhanden sein mußten, folgerte REHN aus dem Umstand, daß an heißen Tagen bei besonders starker Verdampfung der Stoffe die Arbeiter viel häufiger als sonst von einem solchen Harndrang befallen wurden, daß ihnen nicht selten der Urin unwillkürlich in die Kleidung lief. Als schädigende Substanzen nannte er die bei der Fuchsinherstellung entstehenden Stoffe wie Nitrobenzol, Anilin, Toluidin und Substanzen, die den Chemikern damals noch unbekannt waren. HAMILTON (nach STARKSTEIN) vermutete später, daß eine Arsenverunreinigung des Anilins die Ursache für die Blasenschleimhautveränderungen sei. Erst im Jahre 1905 beschrieb SCHEDLER in der Schweiz und 1918 der Engländer ROSS ähnliche Blasenkrebs- und Papillomfälle bei Arbeitern in der heimischen chemischen Industrie. Die Ursache für das zeitigere Auftreten dieser Berufskrebse in Deutschland dürfte in der

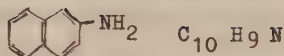
hohen Entwicklung der chemischen Industrie im deutschen Reich zu suchen sein, die mit 80 % der Weltproduktion bis zum ersten Weltkrieg führend war.

3. Blasenkrebsfälle durch aromatische Amine.

Die von REHN geprägte Bezeichnung " Anilinkrebs " wird noch vielfach gebraucht, obwohl heute weitgehend Einigkeit darüber besteht, daß Anilin allein keinen Blasenkrebs erzeugen kann. Weniger einig ist man sich darin, welche Stoffe nun eigentlich sicher karzinogen sind. In der Literatur werden Betanaphthylamin, 4-Amino - diphenyl, Benzidin, o-Toluidin und Xylidin am häufigsten genannt (siehe Tabelle 1). Anscheinend ist für die krebserzeugende Wirkung die molekulare Struktur verantwortlich. Alle enthalten den Benzolring und mindestens eine Amino - gruppe, weshalb man heute auch von Blasenkrebs durch aromatische Amine spricht und nicht mehr vom Anilinkrebs wie REHN. Es ist sehr schwierig, jeweils die eigentliche schädliche Substanz mit Sicherheit anzugeben, denn die Arbeiter der chemischen Industrie kommen fast immer mit mehreren Stoffen und fast nie mit solchen von absoluter chemischer Reinheit in Berührung. Deshalb sind oft Stoffe als karzinogen angesehen worden, bei denen sich bei späteren genauen chemischen Analysen eine Verunreinigung durch eine zweite Substanz herausgestellt hat, welche die eigentliche krankheitserregende Ursache darstellte. EVANS (nach TELEKY) führte im Jahre 1937 von 83 Blasenkrebsen bei Arbeitern in der amerikanischen chemischen Industrie 20 Fälle auf den Umgang mit Alphanaphthylamin zurück. Diese Substanz

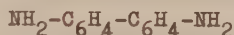
Tabelle 1

1. Betanaphthylamin :



Geruchlose Blättchen oder Kristalle, die mit Wasserdampf leicht flüchtig sind. Leicht löslich in heißem Wasser. Fluoresziert in wässriger Lösung stark blau .

2. Benzidin :



= Paradiamidodiphenyl

= 4,4'-Diaminodiphenyl

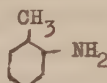


Es handelt sich um ein weißes oder schwach rötliches kristallinisches Pulver, leicht löslich in heißem Wasser, Alkohol und Äther. Vom Benzidin leiten sich die Kongofarbstoffe und viele andere Direktfarbstoffe her.

3. o-Toluidin :

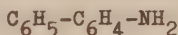


= o-Aminotoluol



o-Toluidin ist eine hellgelbe Flüssigkeit, die sich bei Luftzutritt und Belichtung langsam rotbraun färbt und sich im Alkohol und Äther leicht löst. Die Substanz wird in der Farbstoffherstellung und in Vulkanisationsbeschleunigern verwandt.

4. 4 Aminodiphenyl :



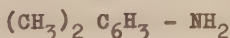
= Biphenyl-4-Amino

= Xenylamin



Es handelt sich um farblose Kristallblättchen.

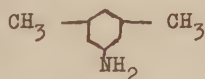
5. Xylidin :



= Dimethylanilin

Substanz bildet 9 Isomere .

z.B. 3,5 Dimethylanilin



galt auch einige Zeit als karzinogen, bis G.H. GEHRMANN darauf hinwies, daß in den U.S.A. Alphanaphthylamin durch 5 % Betanaphthylamin verunreinigt war. In der Folgezeit verliefen alle Tierversuche mit chemisch reinem Alphanaphthylamin negativ.

Ähnlich scheint der Fall beim Anilin zu liegen. Während in Deutschland einige Fälle von Blasenkarzinom gesichert scheinen, konnte in der amerikanischen Industrie kein einziger Krebsfall durch reines Anilin gefunden werden, obwohl in mehreren Untersuchungen eine große Zahl von Arbeitern erfaßt wurde, von denen viele sogar schon mehrmals eine akute Anilinvergiftung durchgemacht hatten. Man führt diese unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse auf die verschiedenartige industrielle Herstellungstechnik der Stoffe zurück, die eine jeweils unterschiedlich hohe Verunreinigung durch nahe verwandte Substanzen mit sich bringt. Auch sprechen zahlreiche Beobachtungen dafür, daß akute Vergiftungen ohne Einfluß auf eine spätere Krebsentstehung sind.

Schon geringste Mengen der gefährlichen Amine genügen, um Veränderungen in der Blasenschleimhaut hervorzurufen. So hat TELEKY entzündliche Blasen-schleimhautveränderungen bei einem sehr hohen Prozentsatz von Arbeiterinnen festgestellt, die Fliegenleim herstellten, der nur 1 - 1,5 % aromatische Aminoverbindungen enthielt. E. STARKSTEIN berichtete über leichte Vergiftungen durch anilin-haltige Schuhschwärzmittel.

Nach W.C. HUEPER sind bisher etwa 2000 Berufsblasenkrebsse, hervorgerufen durch aromatische Amine, in der Literatur veröffentlicht. Diese Zahl wird nur von den Hautkrebsfällen bei Steinkohlenteerarbeitern übertroffen, deren Zahl der gleiche

Autor auf etwa 3200 schätzt. Da längst nicht alle bekannten Blasenkrebsfälle durch aromatische Amine in die Literatur eingehen, und sicher nicht alle diagnostiziert werden, stellt diese Zahl von 2000 nur einen Teil der tatsächlichen Berufsblasenkrebsquote dar. Es war richtig, alle Noxen zu ermitteln und ihren Wirkungsmechanismus zu erklären, entweder um sie auszuschalten oder in eine nicht karzinogene Form umwandeln zu können. Bei den Arbeitern, die mit Betanaphthylamin oder mit Stoffen, die diese Substanz als Verunreinigung enthielten, Umgang hatten, war die Blasenkrebsquote ganz besonders hoch. Daher gilt dieser Stoff als sehr starkes Karzinogen.

4. Wirkungen der Krebsnoxen auf die Blasen - schleimhaut.

Wie schon REHN erkannt hat, gelangen die genannten aromatischen Amine in Form von Gasen, Staub und kleinsten Dampfmengen in den menschlichen Organismus hauptsächlich durch die Atmungsorgane. Aber auch durch Hautresorption kommt ein Teil in den Körper und denkbar ist schließlich der Weg über den Verdauungstrakt.

Nach vergeblichen Versuchen, durch intraperitoneale Gaben von aromatischen Aminen Blasenkrebs zu erzeugen, gelang es im Jahr 1930 W. SCHÄR in einer Tierversuchsreihe, die karzinogene Wirkung des Betanaphthylamins einwandfrei zu bestätigen. Er führte Inhalationsversuche an Kaninchen durch und lieferte damit nicht nur den Beweis, daß die angeschuldigten Stoffe tatsächlich Blasenkrebs induzieren, sondern auch dafür, daß der Weg in den Organismus hauptsächlich über

die Lungen geht. Die Bedingungen wurden möglichst denen der chemischen Industrie angeglichen, in - dem geringe Mengen der aromatischen Verbindungen (Alphanaphthylamin + Betanaphthylamin) dauernd der Stallluft der Tiere zugesetzt wurden, so daß in diesem Falle der Tierversuch durchaus eine auch für menschliche Verhältnisse bindende Beurteilung zuläßt. Die Versuche wurden an Kaninchen durchgeführt, weil sie eine geringere Disposition für Teerkarzinome besitzen als z.B. Mäuse oder Ratten und Spontantumoren bei ihnen selten, Blasesentumoren nie beobachtet worden sind.

SCHÄR berichtet, daß bei den zuerst verendeten Tieren keine Harnblasenveränderungen nachzuweisen waren. Aber bereits nach einjähriger Versuchsdauer traten Veränderungen auf. Das normale Übergangsepithel wurde von mehrschichtigem Plattenepithel abgelöst. Es fanden sich Epithelproliferationen, das Bindegewebe nahm zu, verdichtete sich und war zellig infiltriert. Bei einem zwanzig Monate lang mit Alphanaphthylamin behandelten Tier fand sich ein dünnstieliger Polyp mit Plattenepithelüberzug und einer starken, umschriebenen Entzündung am Stielansatz. Das zweite Tier wurde zwei Jahre alt, bevor es starb. Es war mit Betanaphthylamin behandelt worden und zeigte bei der Sektion eine im ganzen sehr stark entzündete Harnblase. Am Blasenausgang wurden mehrere Papillome gefunden, von denen eines maligne entartet war. Die histologische Untersuchung ergab eindeutig die Diagnose eines Karzinoms.

Nicht sicher erklärlich ist die Entstehung des erwähnten Papilloms durch die Inhalation von Alphanaphthylamin bei einem Kaninchen. Möglicherweise hat hier eine Verunreinigung von Alphanaphthylamin

min durch das stark kanzerogene Betanaphthylamin vorgelegen.

HUEPER gelang es einige Jahre später, durch kombinierte Gabe von Betanaphthylamin subcutan und peroral die Blasenkrebsquote der Versuchstiere auf nahezu 100 % zu bringen, und damit den letzten Zweifel an der krebserzeugenden Wirkung des Betanaphthylamins auszuräumen. Bei einigen Versuchstieren traten auch anders lokalisierte Krebse an Darm, Lunge und blutbildenden Organen auf.

Vergleicht man die aus den Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse mit den klinischen Erfahrungen, die durch Blasenspiegelungen und Sektionen gewonnen wurden, so kommt man zu ähnlichen Ergebnissen. Fast alle beschriebenen Papillome und Karzinome der Harnblase wurden auf dem Boden einer mehr oder weniger entzündlich veränderten Schleimhaut gefunden. BAADER, HOLSTEIN, MÜLLER und fast alle übrigen Autoren betonen immer wieder die auffallend häufige Trias von Entzündung, benignen und malignen Tumoren. Als charakteristische Lokalisation der Veränderungen werden fast immer das Trigonum und die Gegend der Ureteröffnungen angegeben. Diese Übereinstimmung wird als Beweis für die Annahme angesehen, daß die Noxen im Harn gelöst sein müssen, umso mehr, als bei Tieren, die nicht aufrecht gehen und bei denen sich der Harn in der Blase an anderer Stelle ansammelt, auch hier die Schleimhautveränderungen zu finden sind. Nach BAADER verläuft die Entwicklung zum Blasenkrebs häufig über folgende Stadien :

1. Entzündung
2. Papillom
3. Papillomrezidiv
4. maligne Entartung .

Im Wesentlichen gibt es für die Entstehung der typischen Blasenschleimhautveränderungen zwei Theorien. Für beide lassen sich Argumente aus dem Tierversuch auführen :

1. In Staub- oder Gasform eingeatmete aromatische Amine werden im Harn ausgeschieden, reichern sich in der Blasenschleimhaut an und üben einen Reiz aus. (ENGEL, HUEPER, RODEN-ACKER)
2. Die schädlichen Noxen werden auf dem Blutwege im Körper befördert. Ausgehend von Gefäßwucherungen entstehen subepitheliale Veränderungen, an die sich erst sekundär Epithelwucherungen anschließen. (GAY, FERGUSON)

MÜLLER hat zystoskopisch bei exponierten Arbeitern der chemischen Industrie in Basel Ablagerungen von runden Kalkkörnchen im entzündeten Gewebe, besonders um die Uretermündungen beobachtet und wertet ihr Auftreten als Frühsymptom und erste Reaktion auf die Einwirkung der Noxen. Fast immer führen Strangurie und massive Hämaturie den Patienten in ärztliche Behandlung.

5. Exposition, Latenz und Einfluß des Dosis - Wirkungs - Prinzips bei der Entstehung von Blasenkarzinomen .

Bisher ist nicht eindeutig geklärt, wie lange diese karzinogenen Substanzen einwirken müssen, um in der Harnblase des Menschen ihre Wirkung zu tun. Im allgemeinen wird von einer Mindestexposition von einem Jahr gesprochen. In den meisten Fällen sind es 5 - 10 Jahre, jedoch hat KÖLSCH den Blasenkrebs eines Arbeiters beschrieben, der nur 6 Monate Umgang mit Beta -

naphthylamin hatte. A. MÜLLER konnte ein Karzinom der Blasen Schleimhaut nach nur dreimonatiger Exposition mit der gleichen Substanz nachweisen. NASSAUER hat sogar eine Häufung von Blasenkrebsfällen bei Personen festgestellt, die niemals direkten Kontakt mit diesen Krebsnoxen hatten, sondern lediglich Anwohner einer chemischen Fabrik waren. Es überrascht daher nicht, daß auch Fälle von Blasentumoren in der weiterverarbeitenden Industrie gefunden werden.

Weitgehende Übereinstimmung herrscht hingegen über die meist sehr lange Latenzzeit bis zum Auftreten der beschriebenen Veränderungen. LESCHKE spricht von 10 - 15 Jahren und stellt eine Streuung von $1/2$ - 30 Jahren fest. A. MÜLLER hat aus seinem großen Krankengut in Basel im Mittel eine Latenz von $17 \frac{1}{2}$ Jahren errechnet. Die kürzeste Spanne zwischen Beginn der Exposition und Auftreten typischer Schleimhautveränderungen betrug ein Jahr, die längste 45 Jahre.

Der Begriff der Latenzzeit, der in der Infektionslehre exakt erfaßbar und definierbar ist, nämlich als der Zeitraum, der zwischen Infektion mit dem Erreger und dem Ausbruch der Krankheit liegt, wird in der Krebsforschung verschieden interpretiert. Will man hier das Intervall vom Entstehen eines Krebses bis zur Manifestation am Patienten als Latenzzeit bezeichnen, so ist dieser Zeitraum immer ungewiß und nicht faßbar, denn so gut wie nie kann der Zeitpunkt der Krebsentstehung ermittelt werden. Daher wird für die folgende Darstellung als Latenzzeit bei den Berufskrebsen das Intervall bezeichnet, das zwischen dem Beginn der Ex-

position und den ersten Beschwerden bzw. der Feststellung des Krebses liegt. Hat ein Arbeiter Umgang mit einer als Karzinogen geltenden Substanz, so wird der Zeitraum von der ersten Exposition bis zu dem Beobachtungstermin, an dem noch kein Krebs nachgewiesen ist, als " mögliche Latenz " bezeichnet.

Die Ursache für die lange Latenzzeit wird allerdings erst in dem Augenblick geklärt sein, in dem es über die jetzigen Theorien hinaus - gehend gelungen ist, den krebsauslösenden Mechanismus dieser Noxen zu erfahren und zu studieren. Da nach unseren allgemeinen und medizinischen Erfahrungen eine Substanz in größeren Mengen ihre Wirkung verstärkt, liegt nahe, auch bei den Krebsnoxen an eine dosisabhängige Wirkung zu denken, die allerdings nicht abgestuft, sondern immer nur gleichartig, etwa nach dem Alles-oder-Nichts-Gesetz abliefe, obwohl eine pharmakologische Wirkung nicht unmittelbar von der Höhe der Dosis abhängt, sondern von der Höhe der Dosis am Wirkungsort. Bedenkt man, daß das Lösungsvermögen der Körperflüssigkeiten für manche Stoffe außerordentlich gering ist, so wird verständlich, daß in diesem Falle schon bei kleinsten Gaben Sättigung eintritt und deshalb eine Erhöhung der Dosis keine stärkere Wirkung zeigen kann.

Das Verdienst, diese Dosis-Wirkungsbeziehung bei krebserzeugenden Substanzen planmäßig untersucht zu haben, kommt DRUCKREY und KÜPFMÜLLER zu. Sie haben am Beispiel der " Buttergelbhepatome " an Ratten nachgewiesen, daß die Latenzzeit bis zum Entstehen des Krebses tatsächlich von der darge-reichten Dosis abhängig ist. Weiterhin konnten die Autoren aus ihren Versuchen folgern, daß es

keine Erholungsphase gibt, sondern vielmehr die Wirkung jeder auch noch so kleinen Einzeldosis während der ganzen Lebensdauer bestehen bleibt und voll summierfähig sein muß. Daß diese beim Buttergelb gemachten Beobachtungen kein Zufall waren, zeigen weitere Versuche, die DRUCKREY und SCHMÄHL mit 4-Dimethylaminostilben vornahmen, das bei Ratten Gehörgangskarzinome auslöst. BÜCHNER und GRUNDMANN führten an Goldhamster Versuche mit Diäthylnitrosamin durch und fanden gleichfalls die gefundenen Zusammenhänge zwischen Dosis, Wirkung und Latenz bestätigt. Es gilt also, zumindest für die untersuchten Fälle, die von DRUCKREY aufgestellte Formel:

$$W = f (D) = f (\sum d)$$

Die karzinogene Wirkung W ist eine Funktion der Gesamtdosis D, der Summe der Einzeldosen d. Nach K.H. BAUER entsteht der Krebs als Auswirkung mannigfaltiger Noxen. Mit der Erkenntnis der Summationswirkung läßt sich der Häufigkeitsgipfel im höheren Alter bei Karzinomen erklären. Die gleichmäßigere Altersverteilung bei Sarkomen begründet der gleiche Autor mit der geschützten Lage der mesenchymalen Gewebe, die Geschwulstnoxen viel schwerer zugänglich seien als die Innen- und Außenauskleidung des Organismus. Als weiteres Argument wird das Häufigkeitsverhältnis von Karzinomen zu Sarkomen (9 : 1) im Sinne einer Krebsentstehung durch exogene Noxen angeführt.

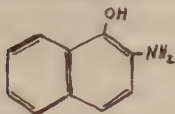
Zurückkehrend zu dem Blasenkrebs durch aromatische Amine und der in diesem Zusammenhang gestellten Frage nach der Latenzzeit können wir nun sagen, daß die Latenzzeit umgekehrt proportional zur täglich aufgenommenen Karzinogenmenge ist, vorausgesetzt, die Blasenkrebs erzeugenden Substanzen verhalten sich in Bezug auf Dosis und

Wirkung wie Buttergelb und 4-Dimethylaminostilben. Da die aromatischen Amine meist als Zwischenprodukte und als Verunreinigungen in der chemischen Industrie entstehen, ist ihre Konzentration verhältnismäßig gering. Bei Einhaltung der Sicherheitsmaßnahmen können deshalb auch nur geringe Mengen in den Organismus gelangen. Die teilweise jahrzehntelange Latenz erscheint daher folgerichtig. TELEKY hat den Harn von blasenkrebsgefährdeten Chemikararbeitern auf Aminoverbindungen untersucht. Er kam zu dem Ergebnis, daß selbst in den Fällen, wo ohne jegliche Sicherheitsmaßnahmen gearbeitet wurde, die ausgeschiedene Menge niemals über 1 - 2 mg/kg Körpergewicht und Tag lag.

6. Der biochemische Wirkungsmechanismus der aromatischen Amine im menschlichen Organismus.

Gibt es auch keinen Zweifel darüber, daß Betanaphthylamin, wird es eingeatmet, peroral gegeben oder injiziert, Blasenkrebs erzeugt, so ruft, wie BONSER gezeigt hat, das direkt in die Blase eingebrachte Karzinogen keinerlei feststellbare schädliche Wirkungen im Tierversuch hervor. Man muß daher annehmen, daß es auf seinem Wege von der primären Kontakt- und Aufnahme- stelle bis zum Wirkungsort im Ausscheidungsorgan im lebenden Körper eine Reihe von chemischen Veränderungen erfährt. HOLSTEIN führt die eigentliche Krebswirkung auf das 3, 4, 5, 6 - Dibenz - karbazol als Abbauprodukt des Betanaphthylamins zurück. Andere Autoren (KOELSCH, PERLMANN, STAEHLER, BONSER) sehen als eigentlich krebs - wirksame Substanz das 2 Amino- 1-Naphthol an .

Durch Einbringen dieses Stoffwechselproduktes in die Blase gelang es BONSER zu einem hohen Prozentsatz Blasenkrebs und Papillome zu erzeugen. In der Leber soll das Betanaphthylamin in die ungefährliche 2-Amino-1-Naphthylschwefelsäure umgewandelt werden, die gebunden an Glucuronsäure als 2-Amino-1-naphthylglucuronsäure im frischen Harn erscheint.



1-Hydroxy-2-Naphthylamin
 $\equiv$ 2-Amino - 1-Naphthol

Während der Verweilzeit in der Blase könnte das Glucuronid etwa durch Enzyme hydrolysiert werden und dann karzinogen auf die Blasenschleimhaut wirken. In der Tat wurde bei Personen mit einem Blasenkarzinom eine besonders hohe Beta-Glucuronidase-Aktivität im Urin festgestellt.

(BOYLAND, WALLACE, WILLIAMS)

Für die Prophylaxe käme es also jetzt darauf an, diese Enzymaktivität für den Zeitraum zu bremsen, in dem der Arbeiter der Einwirkung aromatischer Amine ausgesetzt ist. D-Glucosaccharo-1,4-lacton, ein stark wirkender Betaglucuronidase-Inhibitor, soll tatsächlich nach E. BOYLAND vorbeugend gegen Blasenkrebs wirksam sein. Es ist anzunehmen, daß D-Glucosaccharo-1,4-lacton bei oraler Verabreichung unter teilweiser Ringöffnung mehr oder weniger die Gewebe-Betaglucuronidase hemmt. Ist dies der Fall, so müßte in folge Hemmung der hydrolytischen Spaltung durch D-Glucosaccharo-1,4-lacton die Ausscheidung von Glucuronidverbindungen im Harn vermehrt sein. Eine japanische Forschergruppe (AKAMATSU, KIYOMOTO, HARIGAYA, OHSHIMA) konnte im Tierversuch an Mäusen und Ratten eine Hemmung der

Betaglucuronidase durch oral verabreichtes D-Glucosaccharo-1,4-lacton bestätigen. Es ist ein beachtlicher Fortschritt, daß BOYLAND gegen die Berufsblasenkrebse eine vorbeugende Behandlung gefunden zu haben scheint. Am Tage der Exposition mit aromatischen Aminen und noch 4 - 5 Tage danach ist alle 6 Stunden eine Tablette von 1 g D-Glucosaccharo-1,4 - lacton zu geben, eine Dosis, die ausreicht, um die Enzymaktivität der Betaglucuronidase um 90 % herabzusetzen.

7. Veröffentlichungen über das gehäufte Vorkommen von Blasenkarzinomen in der englischen Gummiindustrie .

Besser als die Verabreichung von Glucuronidase-Hemmern ist die Vermeidung eines Kontaktes mit den erkannten Karzinogenen. Aus diesem Grund ist die Produktion von Betanaphthylamin in Deutschland, der Schweiz, England und den Vereinigten Staaten ebenso aufgegeben worden wie die Produktion des Gummialterungsschutzmittels 4-Aminodiphenyl. Betanaphthylamin wird dadurch als Zwischenprodukt ausgeschaltet, daß man den Umtausch der Hydroxyl- gegen eine Aminogruppe nicht am Betanaphthol, sondern an der Sulfosäure desselben vornimmt. Es entsteht so die ungefährliche Betanaphthylaminsulfosäure.

Man hätte also erwarten können, daß es Blasenkrebs durch aromatische Amine heute nicht mehr gibt, nachdem man die Produktion dieser Stoffe eingestellt oder, soweit man auf sie nicht verzichten konnte, in eine Richtung gelenkt hat, die nach menschlichem Ermessen keine Gefahr

mehr darstellt.

Umso unangenehmer war die Überraschung, als Blasenkrebe als Berufskrankheit in einem Industriezweig gefunden wurden, in dem man sie nicht vermutet hatte. 1954 veröffentlichte CASE das Ergebnis seiner Untersuchungen aus der englischen Gummiindustrie, die den Zeitraum von 1921 - 1950 umfassen. Er konnte nachweisen, daß die Blasenkrebsquote in einem Zentrum der Gummiindustrie über dem Normaldurchschnitt von England lag, und zwar ab 1936. Vorher, von 1921 - 1935, war die Zahl der Blasenkrebe bei den Arbeitern der Gummiindustrie nicht überhöht. Die Ursache für den Anstieg der Blasenkrebsquote sah CASE in den Gummialterungsschutzmitteln Nonox S und Nonox HF, die seit 1936 in großem Umfang verwendet werden.

Da die natürlichen Alterungsschutzmittel des Naturkautschuks durch die Bearbeitung teilweise zerstört werden, setzt man vor der Vulkanisierung Stoffe zu, die Strukturänderungen des Gummis durch Sauerstoff, Licht, Wärme und Schwermetalle verhindern oder doch hinauszögern sollen. Nonox S und Nonox HF erfüllen zwar diesen Zweck, doch enthalten sie freie Aminoverbindungen, u.a. auch Betanaphthylamin. Beim Nonox S beträgt der Gehalt an Betanaphthylamin bis 5 %. Nach Bekanntwerden der Gefährlichkeit wurde die Produktion von Nonox S und Nonox HF, die nur in England hergestellt und verwandt wurden, im Jahre 1948 eingestellt. In Anbetracht der langen Latenz der Blasenkrebe ist es aber erklärlich, daß die Krebsquote nicht schlagartig mit dem Nichtgebrauch dieser Mittel zurückging. Somit kommen jetzt noch Krebe vor, die durchaus durch diese Alterungsschutzmittel verursacht worden sein

könnten.

In der englischen Presse wurde jüngst über einen 43-jährigen Mann berichtet, der 15 Jahre in einer Kabelfabrik gearbeitet hatte, und nun, 14 Jahre danach unerwartet an Blasenkrebs verstarb. Diesen Fall nahm man zum Anlaß, den englischen Unternehmern Leichtsinn und der Regierung Nachlässigkeit in der Gesundheitsfürsorge vorzuwerfen. Durch den Hinweis, daß Tausenden von ehemaligen Gummi- und Kabelarbeitern (Verwendung von Gummi zur Isolierung) das gleiche Schicksal bevorstehe, wurde die Bevölkerung erheblich beunruhigt, so daß sich das britische Unterhaus Anfang Februar 1965 mit den Vorfällen beschäftigen mußte. Die Folge davon war, daß nun auch andere Alterungsschutzmittel als Karzinogene verdächtigt wurden und Einfuhren solcher Substanzen aus Zweitländern mit dem Hinweis auf ihre eventuelle krebserzeugende Wirkung verhindert wurden.

Nachdem nun einmal die Gummialterungsschutzmittel im Verdacht standen, Blasenkrebs zu erzeugen, durfte der Versuch einer Klärung nicht auf England beschränkt bleiben. Da in Deutschland zwar nicht die Mittel Nonox S und Nonox HF verwendet werden, aber doch immerhin ähnliche seit Jahren im Gebrauch sind, galt es auch hier festzustellen, ob für die Beschäftigten in der Gummiindustrie eine erhöhte Gefahr besteht, an Blasenkrebs zu erkranken.

B

II Erhebungen in der Gummiindustrie über die kanzerogene Wirkung von Alterungsschutz - mitteln.

1. Übersicht über die seit 1952 als Berufskrebse in Hessen gemeldeten Blasen - schleimhautveränderungen .

Um einen Überblick über die Zahl der gemeldeten Berufserkrankungen an Blasenkrebs durch aromatische Amine in der deutschen Industrie der letzten Jahre zu bekommen, wurden die Unterlagen in der Dienststelle des Landesgewerbearztes im hessischen Ministerium für Arbeit, Volkswohlfahrt und Gesundheitswesen durchgesehen. Da die Blasenkrebs - erkrankungen durch aromatische Amine als Berufserkrankungen gemäß der Ziffer 18 der 5. BKVO bzw. Ziffer 1 der 6. BKVO meldepflichtig sind, müßten eigentlich alle Fälle im Bundesland Hessen erfaßt sein. Die Akten bis einschließlich 1952 standen zur Einsichtnahme zur Verfügung.

Insgesamt sind in Hessen in den letzten 12 1/2 Jahren 48 Blasenkrebsfälle als Berufserkrankungen gemeldet worden. An sich erübrigen sich bei der geringen Zahl prozentuale Angaben. Sie erscheinen in Klammern, lediglich für einen leichteren Vergleich mit anderen Untersuchungen.

Unter den gemeldeten 48 Fällen waren 28 Papillome (58,3 %), 19 Blasenkarzinome (39,58 %) und 1 chronische Blasenentzündung

mit subepithelialen Blutungen. Bei 11 Papillomen (39,3 %) kam es zu je einem Rezidiv. Hiervon waren 6 wieder gutartige Schleimhautpolypen, die anderen 5 Rezidive entsprachen aber einwandfrei Blasenkarzinomen. Bei einem später noch genau zu besprechenden Fall kam es zu 2 Rezidiven, die sich als gutartig herausstellten. Aus den vorliegenden Fällen von 28 Papillomen mit 12 Rezidiven (42,85 %) erhellt sich die hohe Rezidivquote bei Blasentumoren durch aromatische Amine. Bis zum Auftreten der Rezidive vergingen durchschnittlich etwas über 8 Jahre, die Streuung lag zwischen 3 und 17 Jahren. Neben den 19 vermutlich primären Blasenkrebsen und den 5 Karzinomen nach Papillomen fand sich bei einem Arbeiter zugleich mit einem Papillom auch ein bösartiger Tumor in der Blase.

Von den insgesamt beobachteten 28 Papillomen und den 25 Karzinomen waren jeweils nur ein benigner und ein maligner Tumor im Nierenbecken lokalisiert. Alle Papillome haben zu Hämaturie geführt und konnten durch Elektrokoagulation geheilt werden. Von den 25 Karzinomkranken starben hingegen trotz intensiver Behandlung - nur in einem Fall wurde wegen des fortgeschrittenen Stadiums lediglich symptomatisch behandelt - 12 (48 %) . 5 Kranke (20 %) konnten geheilt werden, das Schicksal der übrigen 8 (32 %) war nicht zu ermitteln. Bei den 19 primären Blasenkarzinomen wurden in zwei Fällen Karzinomrezidive festgestellt.

Ein Blasenpapillom entstand bei einem 23 Jahre alten Chemiearbeiter nach einer vorausgegangenen Exposition mit o-Toluidin von nur 1 1/2 Monaten

mit einer Latenz von 4 Jahren. Nach weiteren 4 Jahren trat ein Rezidivpapillom auf, das durch Elektrokoagulation geheilt werden konnte. Bei den Karzinomen betrug die geringste Expositionszeit vier Monate. 33 Jahre nach dem ersten Kontakt mit dem als Ursache vermuteten Benzidin trat der Blasenkrebs bei einem 60-jährigen Mann auf und führte zum Tode. Unter den Fällen, die der Dienststelle des Landesgewerbeärztes vorlagen, war die kürzeste Latenzzeit mit drei Jahren angegeben. Es handelte sich hier um einen 55 Jahre alten Drucker, der drei Jahre lang mit Anilinfarben Umgang hatte und ein Papillom bekam. Als längste Latenzzeit waren 55 Jahre angegeben bei einem 74-jährigen Arbeiter, der 43 Jahre lang in der chemischen Industrie gearbeitet hatte und während dieser Zeit mit nicht mehr zu ermittelnden aromatischen Aminen in Berührung gekommen war. Er starb an Blasenkrebs. Die durchschnittliche Expositionszeit betrug für Papillome 13 Jahre und 2 Monate, für Karzinome knapp 22 Jahre. Bis zur Entstehung eines Blasenpapilloms vom ersten Kontakt mit Kanzerogenen vergingen durchschnittlich 22 1/2 Jahre, bis zur Ausbildung eines Karzinoms betrug die Latenzzeit im Durchschnitt 33 Jahre und 9 Monate. Ließen sich die hier festgestellten Zeitunterschiede an einem zahlenmäßig größeren Material bestätigen, so spräche das für einen Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung, auch bei den durch aromatische Amine hervorgerufenen tumorösen Harnblasenveränderungen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug 54 Jahre. Im Vergleich hierzu berechnet sich aus allen in der Bundesrepublik gemeldeten Todesfällen durch bösartige Geschwülste

der Harnorgane im Jahre 1963 ein durchschnittliches Sterbealter von 64 Jahren.

Am häufigsten genannt als Ursache für Blasenveränderungen wurden Benzidin, verunreinigtes Anilin, Betanaphthylamin, o-Toluidin, Xylidin, Fuchsin, Benzin, Teer und Schurekitt (Asplit). Es ist noch zu sagen, daß 40 Fälle aus der chemischen Industrie, je 2 Fälle aus Druckereien und der Mineralölindustrie, je 1 Fall aus einem Walzwerk, einer Stempelfabrik, der Arzneimittelindustrie und ein Fall aus der Gummiindustrie gemeldet worden sind. Obwohl bisher noch nichts über Blasenkrebserkrankungen in der deutschen Gummiindustrie bekanntgeworden ist, soll doch der hier ausführlich darzulegende Fall zusammen mit der Veröffentlichung des Engländers CASE Anlaß genug sein festzustellen, ob nicht doch mehr Blasenschleimhautveränderungen vorgekommen sind, die lediglich deshalb nicht als Berufskrankheiten gemeldet worden sind, weil sie niemand als solche erkannt und vermutet hat.

In diesem Zusammenhang ist es interessant festzustellen, daß dieser Fall nicht als Berufskrankheit anerkannt und entschädigt worden ist, obwohl aus der Akte eine zwölf jährige Exposition mit Betanaphthylamin zu entnehmen war.

Leider war nicht mehr festzustellen, in welcher Form das Betanaphthylamin der Gummimischung zugesetzt wurde. Die Ablehnung war damit begründet worden, daß Fälle von Berufsblasenkrebs in der Gummiindustrie unbekannt seien.

Wie durch einen Besuch festgestellt wurde, erfreut sich der inzwischen 63 Jahre alte Mann bester Gesundheit und verrichtet als Waldarbeiter noch schwere Arbeiten. Er war von 1932 bis

1944 im Mischraum einer Gummifabrik abwechselnd als Mischer und an einer Walze beschäftigt. Im Jahre 1954, also 10 Jahre nach seinem Ausscheiden und 22 Jahre nach seinem Eintritt in die Gummifabrik, bekam er Schmerzen beim Harnlassen. Gleichzeitig beobachtete er eine Rotfärbung des Urins. Bei der Untersuchung fand sich ein Papillom, das durch Elektrokoagulation geheilt werden konnte. Nach völliger Beschwerdefreiheit stellten sich 1962 das erste und im Februar 1965 das zweite Papillomrezidiv ein. Beide gutartigen Tumoren waren völlig schmerzlos und konnten elektrisch koaguliert werden. In beiden Fällen führte eine massive Hämaturie zur Klärung des Befundes. Leider war von dem behandelnden Arzt keine Auskunft über Lokalisation und Art der Papillome zu erhalten.

2. Die in Deutschland verwendeten Gummialterungsmittel und ihr Karzinogengehalt.

Die Nachforschungen wurden in einer Reifenfabrik durchgeführt, in der die Zahl der ausgeschiedenen ehemaligen Arbeiter ein Vielfaches der gegenwärtig etwa 4000 in der Produktion Beschäftigten ausmacht. Es galt, verdächtige Substanzen zu ermitteln und ihre etwaige karzinogene Wirkung auf die Blasenschleimhaut nachzuweisen. In England gelten nachfolgende Alterungsmittel als Karzinogene :

1. Nonox S
2. Nonox HF
3. Santoflex B
4. Santoflex BX
5. Benzidin
6. 4 Aminodiphenyl

Zwei weitere Mittel, die nicht in England hergestellt werden, sondern in verhältnismäßig geringer Menge aus Deutschland eingeführt worden sind, stehen im Verdacht, ebenfalls eine krebs-erzeugende Wirkung zu haben.

1. Alterungsschutzmittel AP

2. Alterungsschutzmittel AH .

Bei Nonox S handelt es sich um die Substanz, die CASE hauptsächlich für die von ihm gefundenen Blasenkrebs verantwortlich macht. Das Mittel Nonox S enthält zwischen 3 - 5 % freies Betanaphthylamin. Im Nonox HF stellt das Nonox S einen Anteil von etwa 5 % dar. Diese beiden Alterungsschutzmittel werden in der deutschen Gummiindustrie ebensowenig verarbeitet wie Santoflex B und BX, Benzidin und 4 Aminodiphenyl. Nach Angaben der deutschen Herstellerfirma ist in den Alterungsschutzmitteln AP und AH das 4 Aminodiphenyl nicht einmal mit empfindlichsten papierchromatographischen Methoden nachweisbar. In beiden Chemikalien sind allerdings freie aromatische Amine vorhanden, wenn auch in kleinsten Mengen. Beide Substanzen werden in der deutschen Gummiindustrie schon seit etwa 1927 bevorzugt verwendet. Das Alterungsschutzmittel AP entspricht dem englischen Nonox S, jedoch wird es in einem Solventprozeß hergestellt, der im Gegensatz zu der offensichtlich in England angewandten " Reaktion in Substanz " eine wesentlich geringere Verunreinigung mit sich bringt. Es handelt sich bei dem Alterungsschutzmittel AP um ein Aldolalphanaphthylaminpulver, das nur bis zu 0,15 % Alphanaphthylamin und im Höchstfall bis zu 0,03 % Betanaphthylamin enthält. Auf Grund der Herstellungsweise dieser Substanz ist die Beta -

naphthylaminverunreinigung des Ausgangsproduktes Alphanaphthylamin nicht mehr voll im Endprodukt enthalten. Dies gilt nicht für das Alterungsschutzmittel AH, ein Aldolalphanaphthylamin - Harz, dessen Gehalt an Betanaphthylamin mit 0,4 % daher höher ist als bei der gleichen Substanz in Pulverform. Es ist zu bemerken, daß sich das Aldolalphanaphthylaminpulver technisch leichter verarbeiten läßt als das Harz, so daß wegen mangelnder Nachfrage die Produktion dieser Substanz in Harzform ausläuft.

Um einen Aufschluß über eine etwa Blasenkrebs erzeugende Wirkung dieser beiden Mittel zu bekommen, wurden im AP - Betrieb der deutschen Herstellerfirma die Arbeiter untersucht, die bei der Herstellung mit dem Betanaphthylamin und der Endsubstanz in engen Kontakt gekommen waren. Dabei konnten zwei der 31 Arbeiter nicht mehr ermittelt werden. Von den übrigen 29 waren ein Arbeiter im Alter von 62 Jahren an einem Karzinom der Speiseröhre, einer mit 57 Jahren an einem Magenkarzinom und ein weiterer im 78. Lebensjahr an einem Gallenwegskarzinom verstorben. 26 Arbeiter lebten noch bzw. waren nicht an Krebs verstorben. Ein Blasenkrebs war bei den 29 Arbeitern auszuschließen, obwohl die erste Exposition teilweise bis zum Jahr 1928 zurückgeht.

Weitere Gummialterungsschutzmittel, die aromatische Aminoverbindungen enthalten und in Deutschland hergestellt werden, sind das Phenylbetanaphthylamin (PBN) und das Phenylalphanaphthylamin (PAN) . Das Phenylbetanaphthylamin wird im Gegensatz zu den übrigen Substanzen nicht nur in Deutschland hergestellt. Allerdings war der deutsche Hersteller einer der ersten, der schon

1927 das PBN aus Betanaphthol statt aus Beta - naphthylamin herstellte, um jede Gefahr zu vermeiden, und um den Gehalt an freiem Betanaphthylamin in der Fertigschubstanz unter 0,002 % halten zu können. Im Vergleich dazu wurde das englische Nonox S erst seit 1947 über Betanaphthol hergestellt. Es ist zu betonen, daß das Phenylbetanaphthylamin mit dem Krebs erzeugenden Betanaphthylamin chemisch ebenso wenig gemein hat, wie das Reizgas Chlor etwa mit dem Nahrungsmittel Chlornatrium. Das Phenylalphanaphthylamin hat ein besseres Lösungsvermögen als das PBN. Sein Gehalt an Alphanaphthylamin beträgt 0,7 %, der an Betanaphthylamin 0,02 % . Bei diesem Mittel wäre, will man wie R.A.M. CASE auch in dem reinen Alphanaphthylamin die Ursache für Blasenkreise sehen, zweifellos eine größere Gefahr für den exponierten Menschen zu suchen als bei den übrigen in Deutschland hergestellten Substanzen. Allerdings ist diese Auffassung nicht in der Literatur bestätigt worden. Vielmehr wird die nicht völlig ausschließende Verunreinigung des Alphanaphthylamins mit Betanaphthylamin für im Tierversuch festgestellte Kreise verantwortlich gemacht. Die beiden Isomeren lassen sich auf Grund ihrer ähnlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften nur außerordentlich schwer trennen. Bei dem teilweise in Deutschland auch verwendeten Mittel Nonox EX handelt es sich um ein völlig ungefährliches Phenolkondensationsprodukt, das mit dem als Karzinogen geltenden Nonox S nur das Ursprungsland und den in England für alle Alterungsschutzmittel üblichen Namen Nonox gemeinsam hat.

Es steht also außer Zweifel, daß der Gehalt unserer deutschen Gummialterungsschutzmittel an freiem Betanaphthylamin sehr gering ist. Ob allerdings deshalb keine Gefahr für die damit exponierten Arbeiter besteht, Blasenkrebs zu bekommen, kann mit letzter Sicherheit nur durch die Erfahrung geklärt werden, denn wie eben besprochen, sind auch kleinste Mengen eines Karzinogens durchaus in der Lage, ihre Wirkung zu tun, wenn sie über lange Zeit hinweg auf den Organismus einwirken können. Bezeichnenderweise heißt es in der vom Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung in Bonn herausgegebenen Tabelle über die maximal zulässigen Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Stoffe : " In der folgenden Liste sind für Benzidin und Betanaphthylamin keine MAK - Werte angeführt, da hier zur Zeit eine noch als unbedenklich anzusehende Konzentration nicht genannt werden kann "

3. Methodik bei der Suche nach etwaigen Blasenkrebsen bei ehemaligen Arbeitern der Gummiindustrie .

Die zuverlässigste Methode, Schleimhautveränderungen in der Harnblase festzustellen, ist die Zystoskopie. Es wäre also zur einwandfreien Beantwortung der Frage nach einem Blasenkrebsrisiko notwendig, eine große Anzahl von Arbeitern, die möglichst lange und schon viele Jahre zurückliegend in einer Gummifabrik tätig waren, zystoskopisch zu untersuchen. Ganz abgesehen davon, daß es schwerlich gelingen würde, eine größere

Anzahl sich gesund fühlender Männer, die schon lange in einem anderen Betrieb arbeiten oder Rentner sind, dazu zu bewegen, sich zystoskopieren zu lassen, ist mit dieser Untersuchung auch ein nicht unerhebliches Risiko verbunden. In Amerika, wo Zystoskopien bei Aminoarbeitern in großem Umfang durchgeführt wurden, beobachtete man bei etwa 5,4 % der Untersuchten Komplikationen, die zu mindestens zeitweiliger Arbeitsunfähigkeit führten. GROETSCHHEL berichtet von Blasenspiegelungen bei 38 deutschen Benzidinarbeitern im Jahre 1954. Dabei traten sechs Prostatitiden, eine Nebenhodenentzündung, die zur Entfernung des Nebenhodens zwang, und eine langwierige Harnröhren-Samenblasen- und Vorsteherdrüsenentzündung auf. Es ist noch anzufügen, daß mit einer Urinuntersuchung auf pathologische Zellen von Erfahrenen ebenfalls verhältnismäßig sicher und frühzeitig Blasenschleimhautveränderungen nachweisbar sind. Eine solche Maßnahme könnte aber zu einer erheblichen und meist grundlosen Beunruhigung einer großen Anzahl von Familien führen. Solche Methoden können allenfalls für die laufende Überwachung noch im Betrieb befindlicher Arbeiter sehr nützlich sein. Dagegen sind sie bei schon vor vielen Jahren Ausgeschiedenen ohne hinreichenden Verdacht kaum durchführbar und sollten deshalb auf die Klärung eventueller Verdachtsfälle beschränkt bleiben.

Die einfache Methode der Befragung ermöglicht mit ausreichender Sicherheit die Erfassung von Blasen-tumoren, wenn man berücksichtigt, daß ein Blasenkarzinom in jedem Falle zu nicht zu übersehenden Beschwerden, ein Papillom fast immer zu erheblichen Blutungen führt, und daß bei der langen Zeitspanne, die in fast allen Fällen zwischen der ersten Exposition und der Befragung lag, ein

eventueller Blasentumor längst manifest geworden wäre. Ergab sich bei einem ehemaligen Arbeiter nur der geringste Verdacht auf irgendwelche Störungen seitens der Blase, mußte die Todesursache geklärt werden, oder konnte der Befragte selbst nicht genau Auskunft geben, so konnte eine Klärung durch Unterstützung der Krankenkassen und Krankenanstalten, der vertrauensärztlichen Dienststelle und der Haus - bzw. Fachärzte erfolgen.

4. Auswertung der Untersuchungsergebnisse mit Darstellung der Arbeitsplatzverhältnisse .

a) Im Mischraum .

Da als verdächtig nur die genannten Alterungsschutzmittel AP, AH und vielleicht auch PBN und PAN gelten, war die Auswahl der zu befragenden Arbeitergruppen klar. Am meisten gefährdet sind die Arbeiter, die direkten Kontakt mit diesen Stoffen in konzentrierter und reiner Form haben.

Der Mittelpunkt einer Gummifabrik ist der Mischraum. Hier werden die verschiedenen Gummimischungen für den jeweiligen Verwendungszweck, z.B. Autodecken, Autoschläuche, Transportbänder, Fußbodenbeläge usw. zusammengestellt.

Die Naturkautschuksorten werden zerkleinert, gemischt und auf verschiedenen Walzen plastiziert, nachdem sie vorher aufgewärmt und damit knetbereit gemacht worden sind. Aus den auf der Walze befindlichen Naturkautschukdecken werden dann sog. " Puppen " herausgeschnitten und aufgerollt. Diese kleinen Rollen kommen in die Abwiege, die sich

im gleichen Raum befindet. Hier werden nach genauen Rezepten die Gummimischungen hergestellt, indem dem Naturkautschuk Kunstkautschuk, Schwefel, Vulkanisationsbeschleuniger oder Vulkanisationshemmer, Fettstoffe, Füllstoffe, Aktivatoren, Streckmittel, Pigmente und die besprochenen Alterungsschutzmittel zugesetzt werden. Die Chemikalien, auch die Alterungsschutzmittel, werden von Hand den übrigen Mischungsbestandteilen beigegeben. Staubbildung durch die pulverförmigen Alterungsschutzmittel ist nicht ganz vermeidbar. Auch die Arbeiter, die die Mischungsbestandteile zur Weiterverarbeitung in den Kneterschütten, sind einer erheblichen Staubbelastung durch die Chemikalien ausgesetzt. Darüber hinaus bestehen Kontaktmöglichkeiten mit den in der fertigen Mischung enthaltenen Chemikalien für weitere Arbeiter, die an den Walzen arbeiten und den Transport der fertigen Rohgummiplatten in die verschiedenen Abteilungen übernehmen. Es ist wichtig, daß bis zum Jahr 1936 die Alterungsschutzmittel nicht in dem geschlossenen Knetter, sondern auf offener Walze dem Kautschuk beigegeben wurden. Daher sind bis zu diesem Zeitpunkt zwangsläufig größere Mengen dieser Stoffe von allen im Mischraum beschäftigten Arbeitern, nicht nur von den unmittelbar Beteiligten, inhaliert worden.

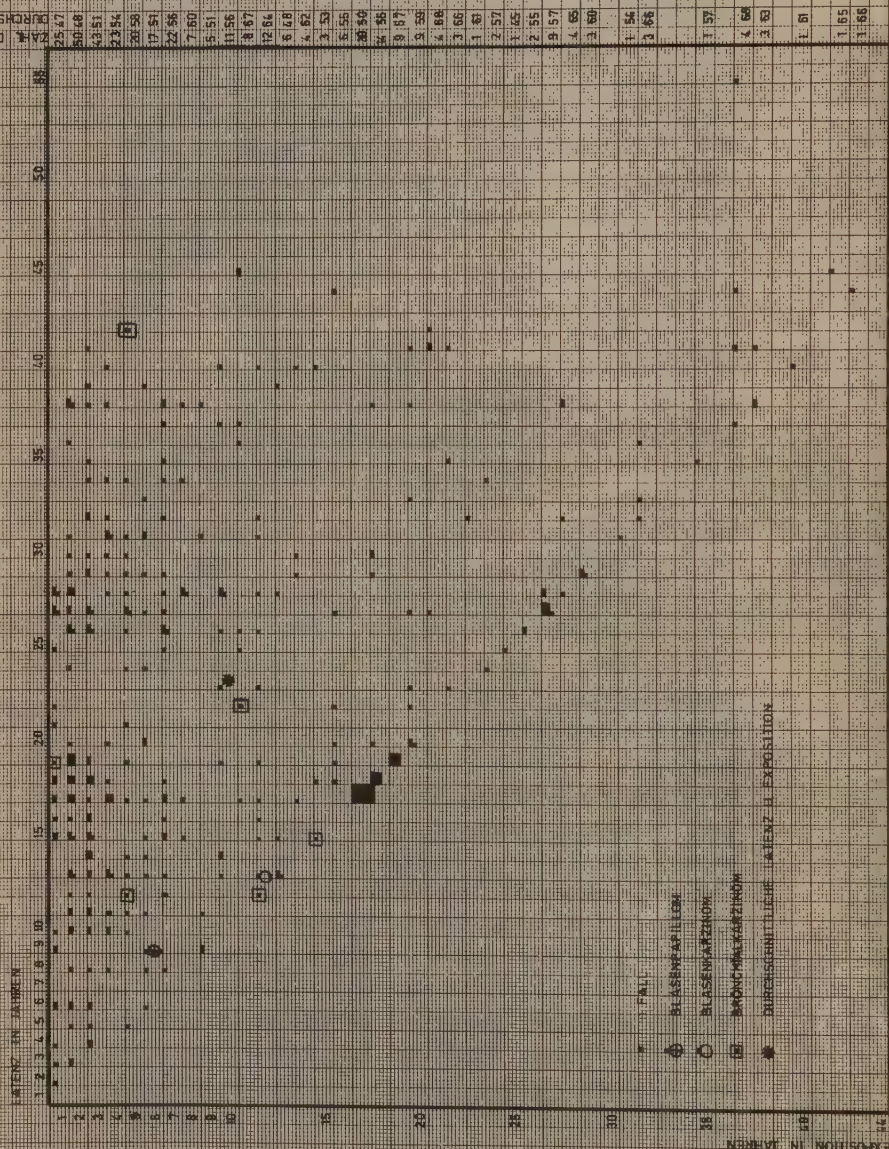
Von besonderem Interesse ist der Siebraum, der zum Mischraum gehört. Von hier aus werden die Silos gefüllt, indem alle Zusätze durch Schächte in die unten im Mischraum stehenden Behälter geschüttet werden. Die hier beschäftigten Arbeiter sind zweifellos am stärksten staubexponiert. Den als Füllstoff und Pigment der Gummimischung zugesetzten Ruß fügt man etwa seit 1960 zum allergrößten Teil in einem geschlossenen

System dem Knetter zu. Leider lassen sich gewisse Rußsorten aber nicht im Silo lagern und abfüllen, so daß immerhin noch etwa $1/5$ der verarbeiteten Menge mit der Hand abgewogen werden muß und die Möglichkeit der Rußeinwirkung im Mischraum noch nicht vollständig ausgeschaltet ist.

Um eine Vorstellung zu vermitteln, welche Mengen an Alterungsschutzmitteln verbraucht werden, sei gesagt, daß jährlich z. B. etwa 43.000 kg AP (Aldolalphanaphthylamin) und 108.000 kg PAN (Phenylalphanaphthylamin) in den Rohkautschuk eingemischt werden. Das bedeutet, daß bei einem Gehalt von 0,03 % Betanaphthylamin im AP und 0,02 % im PAN immerhin in diesen beiden Mitteln allein jährlich 34,5 kg reines Betanaphthylamin durch den Mischraum gehen und auf die übrigen Abteilungen verteilt werden.

Der Werkskartei werden Namen, Anschrift und Beschäftigungsdauer aller Arbeiter entnommen, die zu irgendeiner Zeit seit Verwendung der genannten Alterungsschutzmittel länger als ein Jahr im Mischraum tätig waren, um ihr Schicksal im Hinblick auf einen etwaigen Krankheits- oder Todesfall an Blasenkrebs zu verfolgen. Insgesamt sind es 368 Mischraumarbeiter, deren Krankheitsanamnesen im Hinblick auf Blasen-, Nieren-, Lungen- und Intestinalerkrankungen erhoben werden konnten. Bis auf 17 Fälle, die nicht zu klären waren, wurden damit 100 % der Mischraumarbeiter erfaßt, soweit sie dort länger als ein Jahr tätig waren. Einzelheiten über die Latenz- und Expositionszeiten sowie das Durchschnittsalter der jeweiligen kleinen Gruppen von Mischraumarbeitern mit gleicher Exposition und Latenz sind der Übersichtstabelle Nr. 1 zu entnehmen. Im Durchschnitt waren die Arbeiter 10 $1/2$ Jahre der Einwirkung der Alterungsschutz -

Mischraumarbeiter: 368 Fälle



mittel ausgesetzt. Vom Zeitpunkt der ersten Exposition bis zur Befragung oder bis zum Tod durch andere Ursachen vergingen durchschnittlich 22 1/2 Jahre. Von den 368 Mischraumarbeitern, von denen ein kleiner Teil seit über 30 Jahren bis jetzt noch am gleichen Arbeitsplatz gewesen ist, lebten noch 296. Das Durchschnittsalter lag bei über 54 Jahren. Die Todesursachen der verstorbenen 72 Arbeiter konnten alle geklärt werden. Es starben an :

Todesursache :	Zahl d. Fälle :
Altersschwäche, Herz - und Kreislaufversagen	10
Apoplexie	4
Embolie	1
Gicht	1
Herzasthma	1
Herzinfarkt	14
Infektionskrankheiten	6
Kriegsfolgen	5
Leberzirrhose	3
Leukämie	2
Lungentuberkulose	3
Prostatahypertrophie	2
Schrumpfnieren	1
Suizid	3
Unfall	3

Todesursache	Zahl d. Fälle :
Blasenkarzinom	1
Bronchialkarzinom	6
Hirntumor	1
Magenkarzinom	3
Mediastinaltumor unbek. Genese	1
Pankreaskarzinom	1
Es starben an Tumoren insgesamt:	13
	=====

Weiterhin konnte ein Arbeiter ermittelt werden, der gerade an einem Magenkarzinom operiert worden war. Ein anderer war kurz zuvor wegen eines Unterlippenkarzinoms behandelt worden. Bei zwei Arbeitern, die an den Folgen einer langjährigen Prostatahypertrophie gestorben waren, hatten mit Sicherheit keine bösartigen Blasentumoren vorgelegen. Insgesamt stellen die bösartigen Tumoren hier einen Anteil von 18 % an den Todesursachen. Im Vergleich dazu sollen nach neueren Statistiken die Krebstodesfälle 20,04 % der Gesamttodesfälle betragen. (K.H. BAUER)

Der eine Todesfall durch das Blasenkarzinom stellt, prozentual bezogen auf die 72 Gesamttodesfälle und verglichen mit der allgemeinen Mortalitätsrate an Blasenkrebs in der Gesamtbevölkerung, eine Häufung dar. Da aber die Zusammensetzung des verhältnismäßig kleinen Kollektivs von 368 Mischraumarbeitern und davon nur 72 Todesfällen stark dem Zufall unterworfen ist, läßt sich aus diesem einen Fall statistisch kein erhöhtes Risiko herleiten, das Rückschlüsse auf Karzinogene zuläßt.

Es handelt sich bei dem Verstorbenen um einen ehemaligen Ziegeleiarbeiter, der im Jahre 1946 im Mischraum der Gummifabrik seine Arbeit aufnahm. Er hatte die in der Abwiege zusammengestellte Gummimischung, darunter auch das Alterungsschutzmittel AP aus einem Behälter in den Knetter zu kippen und war dabei starkem Staub direkt ausgesetzt. Nach elf Jahren, im Oktober 1957, trat eine Hämaturie auf. Die zystoskopische Untersuchung durch einen Urologen ergab eine breitflächige Verwölbung der rechten Blaseschleimhaut bei 7 Uhr etwa von der Größe einer Walnuß. Während des Krankenhausaufenthaltes vom 30.10.1957 - 18.12.1957 wurde eine Elektrokoagulation durchgeführt. Die Kontrolluntersuchung am 7.1.1958 ergab einen etwa markstückgroßen zerklüfteten Schleimhautbezirk, der teils inkrustiert, teils mit Fibrin belegt war. Der Patient klagte immer wieder über Brennen beim Wasserlassen, bemerkte aber kein Blut im Urin. Im Januar und Dezember des Jahres 1958 wurden Bestrahlungen durchgeführt. Ende 1958 kam es zu massiver Hämaturie, final zu Metastasen in Leber und Wirbelsäule. Am 27.4.1959 trat der Tod ein.

Auf der Suche nach Blasenkrebsen bei Mischraumarbeitern wurde auf alle Arten von Tumoren geachtet. Die sechs Todesfälle an Bronchialkrebs können im Gegensatz zu dem einzigen Blasenkarzinom nicht ohne weiteres als Zufall gewertet werden. Immerhin ist bei diesem Kollektiv der Mischraumarbeiter jeder zwölfte Todesfall durch einen Lungenkrebs bedingt. Selbst wenn man in Betracht zieht, daß seit dem Jahre 1963 das Bronchialkarzinom an allen Krebstodesfällen den größten Anteil stellt noch vor dem bisher häufigsten Magenkrebs, so stimmt dieser Befund doch nachdenk-

lich. Während alle 13 Todesfälle an Krebs mit 18 % etwa dem aus der westdeutschen Gesamtstatistik ermittelten Anteil von 20,04 % entsprechen, stellen die im Mischraumkollektiv gefundenen sechs Todesfälle durch Bronchialkarzinome einen Anteil von 46,2 % an allen Karzinomfällen dar, im Gegensatz zur Gesamtstatistik, wo sie nur etwa 20 % aller Krebstodesfälle ausmachen. (K.H. BAUER) Bezieht man die 6 Bronchialkarzinome nicht auf die Todesfälle, sondern auf das Gesamtkollektiv von 368 Personen, so stellen sie einen Anteil von 1,63 % dar. Vergleichsweise dazu liegt die Zahl an Todesfällen durch Bronchialkrebs, bezogen auf 100 Einwohner Westdeutschlands, im Jahre 1963 bei 0,055. Es findet sich damit im Mischraum eine Häufung von Bronchialkrebsen um das 29,6 fache. Eine Erklärung für diese Häufung von Bronchialkrebsen ist hier nicht möglich. Man könnte in dem polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoff, dem 3,4 Benzpyren, das hauptsächlich für die Entstehung des Bronchialkrebses verantwortlich gemacht wird und auch in manchen Rußsorten vorhanden ist, die Krebsnoxen vermuten, da die Exposition aller sechs Arbeiter in den Zeitraum fällt, in dem die verschiedenen Rußsorten noch auf offener Walze eingemischt wurden. Allerdings ist bei anderen mit Ruß in Berührung kommenden Berufsgruppen, z. B. den Schornsteinfegern, seit langem ein ganz anderer Berufskrebs, der Hodenkrebs, bekannt. Sieht man von der allgemeinen Exposition durch Staub ab, dem zwangsläufig jeder im Mischraum Beschäftigte ausgesetzt ist, so sind der Arbeiter an der Feinwalze (3) und der Rohgummischer (6) bei ihrer Arbeit direkt mit keinen Chemikalien in Berührung gekommen.

Aufgliederung der Bronchialkrebsfälle

F.	Exposition			Latenz	S t e r b e -		Arbeitsplatz
	von	bis	ingsg.		Datum	Alt	
1	12.42 10.47	2.45 12.56	11J.5M.	21J.6M.	29.6.64	68	Siebraum
2	10.48	6.53	4J.8M.	12J.0M.	6.10.60	53	Abwiege
3	8.46	10.58	12J.2M.	12J.4M.	11.12.58	49	Feinwalze
4	7.50	2.65	14J.7M.	14J.7M.	7.2.65	43	Abwiege
5	2.23 1.30	1.27 10.30	4J.8M.	42J.5M.	19.7.65	63	?
6	6.38	1.39	7M.	19J.6M.	8.12.57	53	Rohgummiwalze

Die Bewertung des Bronchialkrebses von Fall 6 er - scheint auch deshalb schwierig, da dieser Arbeiter nur sieben Monate im Mischraum gearbeitet hat. In der Folgezeit war er 17 Jahre lang Transportarbei - ter und hat dabei zeitweise eine Dampflok auf dem Werkshof gefahren. Die Art der Tätigkeit im Misch - raum, die der unter Nr. 5 aufgeführte Arbeiter aus - übte, konnte nicht mehr ermittelt werden.

Da bei der vom statistischen Bundesamt ermittelten Vergleichszahl über die Todesrate von Bronchialkar - zinomen auch nicht zwischen Rauchern und Nichtrau - chern unterschieden worden ist, erscheint die Frage nach dem Zigarettenkonsum hier von sekundärer Be -

deutung, soweit man nicht unterstellen will, daß die Mischraumarbeiter allgemein ganz besonders starke Raucher seien. Einen Grund für diese Annahme gibt es nicht. Eine Befragung der Ehefrauen der an Bronchialkrebs Verstorbenen nach den Rauchergewohnheiten ergab folgendes Bild :

F.	Inhalations- mittel	Menge / Tag	Zeitraum	Sterbe - alter
1	Zigaretten	10	25.-58.Leb.jahr	68
2	Pfeife	gelegentl.	17.-28.Leb.jahr	53
3	Zigarren	1	ab 30. Leb.jahr	49
4	Zigaretten	4 - 5	ab 20. Leb.jahr	43
5	Zigaretten	20	ab 20. Leb.jahr	63
6	Zigaretten	30 - 40	ab 16. Leb.jahr	53

Von den 296 noch lebenden Arbeitern wurden hauptsächlich über Beschwerden seitens des Verdauungssystems und der Bronchien geklagt. Bei 25 Arbeitern (8,5 %) waren Magengeschwüre festgestellt worden, 30 (10,2 %) befanden sich wegen Bronchitis und Bronchialasthma in dauernder ärztlicher Behandlung. Ein Arbeiter war wegen chronischer Zystitis in fachärztlicher Behandlung. Eine Zystoskopie war durchgeführt worden, so daß ein Tumor der Schleimhaut ausgeschlossen werden konnte. Bei einem anderen, heute 63 Jahre alten gesunden ehemaligen Mischraum-

arbeiter war im Jahre 1933, vier Jahre vor seinem Eintritt in die Firma, ein Blasenschleimhautpapillom entfernt worden. Allerdings hatte er bereits von 1924 - 30 im Mischraum einer anderen Gummifabrik gearbeitet. Seit 32 Jahren ist es zu keinen Rezidiven oder Blasenbeschwerden gekommen.

b) In der Schlauchabteilung .

Da die Untersuchung der Mischraumarbeiter zwar ein unerwartetes Ergebnis in Bezug auf Bronchialkrebs ergeben hatte, jedoch keine verwertbare Antwort auf die Fragestellung dieser Arbeit, wurden die Nachforschungen auf weitere Abteilungen ausgedehnt. Weil die Gummimischungen, die das von englischer Seite als kanzerogen verdächtige Alterungsschutzmittel Aldolalphanaphthylamin enthalten, bis zum Jahre 1960 fast ausschließlich zur Schlauchherstellung in die Abteilungen " Heizschlauch " und " Kraftfahrzeugschlauch " geliefert worden waren, konnten bei den Arbeitern dieser Abteilungen am ehesten Blasenkrebs vorliegen, falls es sich tatsächlich um ein Karzinogen handelt. Allerdings ist hier nochmals daran zu erinnern, daß alle Chemikalien und Zusätze, gleich welcher Art, immer zuerst in reiner Form und auch im Rohgummi über den Mischraum gehen, hier also in erster Linie ihre Wirkung entfalten müßten. In den erwähnten Abteilungen werden die aus dem Mischraum bezogenen Rohgummiplatten zu Schläuchen verarbeitet, die einem ganz verschiedenen Zweck dienen. Es handelt sich einmal um Schläuche, die im Kraftfahrzeugreifen Verwendung finden, und um solche, die bei der Vulkanisierung

der fertigen Reifendecken benötigt werden. Die Kraftfahrzeugdecken werden zum Vulkanisieren in Eisenformen beheizt. Dabei hat der Heizschlauch die Aufgabe, unter hohem Druck die um ihn liegende Decke in die heiße Eisenform zu pressen. Auf diese Weise entsteht das Profil. Aus der verschiedenen Aufgabe der Schlauchsorten folgt, daß der Heizschlauch widerstandsfähiger sein muß als der Kraftfahrzeugschlauch, um der Hitze und dem hohen Druck zu widerstehen. Er ist gegenüber dem Reifenschlauch wesentlich verstärkt, doch unterscheidet sich seine Herstellung kaum von der des einfachen Kraftfahrzeugschlauches. Beide Produkte werden von einer Maschine als ein rundes Gummirohr gespritzt, das auf die jeweilige Schlauchgröße unterteilt wird. Die Enden dieser Rohrstücke werden von Arbeitern so zusammengefügt, daß der runde, überall geschlossene Schlauch entsteht. Beim Aufsetzen der Ventile kommt es zu einem besonders engen Kontakt der Arbeiter mit dem Material. Die Heizschläuche werden auf der Innenseite mit rotierenden Drahtbürsten aufgerauht, um einer nachträglich aufgeklebten Verstärkung eine bessere Haftung zu ermöglichen. Da die Alterungsschutzmittel mit dem Gummi keine feste Verbindung eingehen, im Gegenteil unter gewissen Umständen ausblühen können und sich folglich an der Oberfläche befinden, werden zwangsläufig bei diesem Aufrauen auch Teilchen des Aldolalpha-naphthylamins zusammen mit Gummiteilchen aus dem Schlauch herausgelöst. Es besteht hier mindestens die Möglichkeit, daß die Arbeiter neben der Resorption durch die Haut auch gewisse Mengen des Alterungsschutzmittels über den Respirationstrakt aufnehmen. Im Gegensatz zum Mischraum, wo die größte Zahl der Arbeiter oft schon nach kurzer Zeit, fast

immer aber nach einigen Jahren wieder ausscheidet, weil sich ein angenehmerer Arbeitsplatz gefunden hat, folglich hier ein sehr großes Kollektiv exponiert wird, ist die Zusammensetzung der Belegschaft der beiden Schlauchabteilungen im Wesentlichen über lange Jahre hindurch konstant geblieben. Ein sehr großer Teil der Leute ist seit über 20 Jahren am gleichen Arbeitsplatz tätig.

Bei der Befragung der Arbeiter dieser beiden Schlauchabteilungen wurde ebenso vorgegangen wie im Mischraum. Es wurde lediglich die Mindestarbeitszeit von einem Jahr im Mischraum auf zwei Jahre in den Schlauchabteilungen heraufgesetzt. Insgesamt sind 134 Arbeiter länger als zwei Jahre in einer der beiden Abteilungen tätig gewesen. Der derzeitige Aufenthaltsort von 14 Arbeitern war nicht mehr zu ermitteln. 120 Arbeiter wurden persönlich befragt, bzw. im Falle ihres Ablebens wurde die Todesursache bei Hausärzten und Angehörigen geklärt und ein eventueller Blasenkrebs ausgeschlossen. Die Zusammensetzung des Kollektivs in Bezug auf Exposition und mögliche Latenz eines jeden Arbeiters, sowie das Durchschnittsalter einer jeweils kleineren Gruppe mit gleicher Latenz und Exposition sind der Übersichtstabelle Nr. 2 zu entnehmen.

Das Gesamtdurchschnittsalter bzw. das Sterbalter in einigen Fällen betrug zum Zeitpunkt der Befragung knapp 56 Jahre. Die Arbeitszeit in den Abteilungen betrug durchschnittlich etwas mehr als 17 Jahre, seit dem Eintritt in die Abteilungen waren im Durchschnitt 22 Jahre vergangen. Von den 120 Arbeitern lebten noch 103. Als Todesursachen wurden festgestellt :

Todesursache	Zahl d. Fälle :
Altersschwäche, Herz- und Kreislaufversagen	3
Apoplexie	1
Herzinfarkt	2
Infektionskrankheiten	1
Leberzirrhose	1
Nierenschrumpfung	1
Prostatahypertrophie (Komplikationen)	1
Unfall	1
	11
	=====

Todesursache	Zahl d. Fälle :
Bronchialkarzinom	1
Dickdarmkarzinom	1
Hodenkarzinom	1
Magenkarzinom	2
Pankreaskarzinom	1
An Tumoren starben insgesamt :	6
	=====

Unter den Todesursachen stellt der Krebs bei den Arbeitern in den Schlauchabteilungen einen höheren Prozentsatz, nämlich 35,3 %, dar als unter den Mischraumarbeitern (18 %) . Im Gegensatz zu dem Mischraumkollektiv ist jedoch, wie aus

der Tabelle hervorgeht, hier keine Krebshäufung in einem bestimmten Organ vorhanden. Nur ein Arbeiter starb an Bronchialkrebs im Alter von 55 Jahren. Er war im ganzen 3 1/2 Jahre - bis zu seinem Tode - in der Kraftfahrzeugschlauchabteilung tätig. Bis zu seinem 45. Lebensjahr hatte er täglich etwa vier bis sechs Zigaretten geraucht. Entscheidend ist, daß kein Arbeiter der Schlauchabteilungen, der länger als zwei Jahre hier beschäftigt war, an Blasenkrebs gestorben ist. Es konnte auch kein Blasenpapillomträger ausfindig gemacht werden. In der Anamnese von zehn Arbeitern fanden sich Magen- oder Darmgeschwüre, weitere zehn (8,3 %) befanden sich wegen Bronchitis und Bronchialasthma in ärztlicher Behandlung. Bei drei Fällen mit einer chronischen Zystitis konnte das Vorhandensein eines Tumors ausgeschlossen werden, da alle in fachärztlicher Behandlung waren und in allen Fällen Zystoskopien durchgeführt worden waren.

c) In der Reifenherstellung .

Aus den bisherigen Ergebnissen konnten keine schädlichen Einflüsse von Seiten der Alterungsschutzmittel auf die Blasenschleimhaut abgeleitet werden. Trotzdem wurde die Untersuchung auf die zwei größten Abteilungen, nämlich die Riesenluftreifen- und die Pkw-Reifenherstellung ausgedehnt. Die beiden Reifenabteilungen unterscheiden sich nicht im Herstellungsverfahren oder der Art des Rohgummis, sondern lediglich in der Größe der fabrizierten Reifen. Bis etwa zum Jahre 1963 ist für diese Reifengummimischungen das Alterungsschutzmittel Phe-

nylalphanaphthylamin verwandt worden, dessen Gehalt an reinem Betanaphthylamin etwa dem des Alterungsschutzmittels Aldolalphanaphthylamin entspricht. In den letzten Jahren wurden in den Reifenabteilungen beide Schutzmittel verwendet. Beim Aufbau der Reifendecke hat der Arbeiter verschiedene mit Rohgummi versehene Leinwandschichten auf einer rotierenden Eisentrommel übereinander zu schichten. Er muß dabei während des ganzen Arbeitsganges das Gummi mit bloßen Händen falten und formen. Um die verschiedenen Lagen besser miteinander zu verkleben, werden sie vor Auflegen der jeweils nächsten Schicht mit Benzin bestrichen. Da die Alterungsschutzmittel in Benzin löslich sind, könnte es hier zu einer Anreicherung kommen, die gefährlich wird, wenn diese auf der Haut befindlichen Mengen von Alterungsschutzmitteln in den Magendarmtrakt gelangen. Es wäre auch ein direkter Weg der fraglich kanzerogenen Substanzen in den Organismus denkbar. Nachdem das mit Alterungsschutzmitteln angereicherte Benzin, das zugleich durch Beseitigung des natürlichen Talg- und Fettmantels die Haut eines Teils ihrer natürlichen Widerstandsfähigkeit beraubt, sich verflüchtigt hat, bleiben diese Stoffe in hoher Konzentration auf der Haut liegen und werden vielleicht von ihr resorbiert. Da aber der größte Teil der karzinogenen aromatischen Amine durch den Respirationstrakt in den Organismus gelangt, scheint die mögliche Gefährdung bei einem anderen Arbeitsgang der Reifenherstellung ungleich größer zu sein. Ist die Decke fertig aufgebaut und gepreßt, so kommt sie zum Vulkanisieren in eine Eisenform, in die sie durch die schon erwähnten Heizschläuche hineingepreßt wird. Zur schnelleren Aufheizung werden die Heizschläuche nicht mit Luft, sondern mit überhitztem Wasserdampf unter sehr hohem Druck aufgepumpt. Ist das Vulkanisieren beendet,

so entweicht der größte Teil des Wasserdampfes in einen unter der Heizung befindlichen Raum. Ein Teil aber schießt unter sehr hohem Druck in den Arbeitsraum. Da sich nach Angabe der Herstellerfirma die Alterungsschutzmittel außerordentlich gut in Wasserdampf lösen, was in erhöhtem Maße für Beta - naphthylamin gilt, und sie sich weiterhin durch das " Ausblühen " an der Oberfläche sowohl der Decke als auch des Heizschlauches befinden, ist es denkbar, daß zusammen mit dem ausschießenden Wasserdampf gewisse Mengen der Alterungsschutzmittel mitgerissen, in der feuchten, heißen Luft in der Schwebe gehalten und im Dampf gelöst werden. Sie könnten vielleicht mit dem Wasserdampf über die Lungen in den Organismus gelangen. Es handelt sich hierbei um rein hypothetische Erwägungen, für deren Richtigkeit es bisher noch keinen Beweis gibt.

Aus der Werkskartei ließ sich ermitteln, daß insgesamt 488 Arbeiter länger als zwei Jahre in den Reifenabteilungen tätig waren. Der Verbleib von 31 Arbeitern konnte nicht mehr festgestellt werden. Teilweise könnten sie während der Bombenangriffe umgekommen sein. Zwei ehemalige Angestellte waren während des Krieges verstorben. Da Angehörige nicht mehr ermittelt werden konnten und die Unterlagen der Krankenhäuser und des Standesamtes aus den Jahren vor 1945 wegen der Aus - bombung nur sehr lückenhaft waren oder überhaupt fehlten, war die Todesursache nicht mehr zu ermitteln. Weitere 8 Arbeiter waren ausgewandert oder in entfernte Städte gezogen und haben auf Anschreiben nicht ge - antwortet. Zwei haben jede Auskunft verweigert. Insgesamt verblieben aber noch 445 Arbeiter, die persönlich aufgesucht werden konnten oder deren Todesursache einwandfrei zu ermitteln war.

Übersichtstabelle 3 gibt Aufschluß über die Zusammensetzung des Kollektives im Hinblick auf die Exposi - tions- und Latenzzeit, sowie das Durchschnittsalter

der jeweils zusammengehörigen kleineren Gruppen.

Das durchschnittliche Lebensalter betrug zur Zeit der Befragung knapp 56 Jahre. Aus allen 445 Fällen berechnet sich eine durchschnittliche Exposition von 16 Jahren, während die Latenz durchschnittlich 25 Jahre betrug.

Von den 445 ehemaligen Angehörigen der Reifenabteilungen wurden noch 376 lebend angetroffen. Als Todesursache der übrigen 69 konnten ermittelt werden :

Todesursache	Zahl d. Fälle:
Altersschwäche, Herz- und Kreislaufversagen	9
Apoplexie	7
Arteriosklerose	1
Bronchialasthma	1
Diabetes mell.	2
Embolie	1
Herzasthma	1
Herzinfarkt	5
Ileus	1
Infektionskrankheiten	5
Kriegsfolgen	6
Lungentuberkulose	1
Magengeschwürperforation	2
Nierenschrumpfung	1
Operation (Nephrolithiasis)	1
Unfall	7
	51
	=====

Todesursache	Zahl d. Fälle :
Blasenkarzinom	2
Leberkarzinom	4
Magenkarzinom	5
Mastdarmkarzinom	1
Nierentumor unbekannter Genese	1
Pankreaskarzinom	1
Sigmakarzinom	1
Speiseröhrenkarzinom	1
Zwölffingerdarmkarzinom	1
	17
Hämolyt. Ikterus durch wahrscheinliches Neoplasma nicht lokalisierbar (Krankenhausbefund)	1

Zunächst ist festzustellen, daß in dieser Todesursachenstatistik die Todesfälle durch bösartige Geschwülste mit 24,64 % etwas über dem Bevölkerungsdurchschnitt (20,04 % nach K.H. BAUER) liegen. Allerdings ist kein außergewöhnlicher Organbefall festzustellen. Die Häufung an Leberkrebsen mag dadurch bedingt sein, daß es in der Praxis manchmal außerordentlich schwierig ist, ein primäres Leberkarzinom von Lebermetastasen zu unterscheiden, so daß hier leicht Fehldiagnosen vorkommen können.

Bedeutsamer ist, daß außer den beiden Blasenkarzinomen, deren Träger verstorben waren, noch ein Arbeiter zu ermitteln war, der wegen eines Nierenbecken- und Blasenkarzinomes behandelt worden

war. Bei einem weiteren Reifenmacher war vor drei Jahren ein Blasenpapillom beseitigt worden. Ein anderer Arbeiter war wegen eines Ulcus simplex der Blasenschleimhaut in stationärer Behandlung gewesen. Diese Veränderung der Blasenschleimhaut ist aber nicht unbedingt im Sinne einer Vorstufe zu einem Blasenkarzinom zu bewerten. Ein Arbeiter lag gerade wegen eines Rektumkarzinoms im Krankenhaus. Bei einem weiteren hatte man vor vier Jahren in der Klinik einen Dickdarmpolypen entfernt. Der Mann war seither ohne Beschwerden. 36 (9,6 %) der noch lebenden 376 ehemaligen Arbeiter der Abteilung waren während ihrer Beschäftigungszeit oder kurz danach wegen manifester Magengeschwüre in stationärer oder fachärztlicher Behandlung gewesen. Fast alle führten ihr Leiden auf den Schichtbetrieb mit den unregelmäßigen Mahlzeiten zurück und gaben eine Heilung oder Besserung nach ihrem Ausscheiden aus dem Betrieb an. Wegen chronischen Bronchialasthmas waren 14 Arbeiter (3,7 %) in dauernder ärztlicher Behandlung. Im Vergleich dazu betrug die Rate der wegen Bronchialasthma in Behandlung befindlichen Mischraumarbeiter 10,2 %.

Bei sechs Männern, die über Beschwerden beim Wasserlassen klagten und rezidivierende Blasenentzündungen angaben, konnte das Vorhandensein eines Papilloms durch Rückfragen bei den behandelnden Ärzten ausgeschlossen werden. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich bei den durchweg schon älteren Arbeitern um Entzündungen im Gefolge einer Prostatahypertrophie.

Klammern wir das Ulcus simplex und den Todesfall durch den klinisch nicht genau abgeklärten Nierentumor aus den folgenden Betrachtungen aus, so

konnten unter den 445 ehemaligen Reifenbauern viermal tumoröse Blasenschleimhautveränderungen eru-iert werden. Es handelte sich dabei um zwei Blasenkrebsse, ein Blasenpapillom und ein kombiniertes Nierenbecken-Blasenkarzinom mit mehreren Rezidiven.

Bei dem ersten Blasenkrebssträger handelte es sich um einen 61 Jahre alter Mann, der von 1924 - 1929 und von 1936 - 1962, also insgesamt etwa 31 Jahre in der Firma als Reifenbauer tätig war. In der Zwischenzeit von 1929 - 1936 war er in einer Rußfabrik beschäftigt, in der Steine zum Häuserbau hergestellt wurden. Weil er Blut im Urin festgestellt hatte, suchte er zu Beginn des Jahres 1962 seinen Arzt auf und ließ sich in urologische Behandlung überweisen. Bei der zystoskopischen Untersuchung ergab sich folgender Befund : Etwa kastaniengroßes, breitbasig aufsitzendes Blasenkarzinom im Bereich der rechten Blasenwand.

Am 9.1.62 wurden die papillomatösen Wucherungen durch Elektrokoagulation beseitigt. Der kompakte Tumor wurde elektrisch reseziert, so daß Niveaugleichheit mit der umgebenden Blasenschleimhaut erzielt wurde. Inwieweit der Tumor infiltrierend gewachsen war, entzog sich der Kenntnis des Operateurs. Am 15.3.62 erfolgte Entlassung aus stationärer Behandlung bei subjektivem Wohlbefinden. Erst etwa ein Jahr später begab sich der Patient wieder in urologische Behandlung wegen einer Harnsperre. Es wurde eine Harnmenge von 600 ccm entleert, und der in den Sphinkter internus eingewucherte Tumor elektrisch reseziert. Am 15.2.64 trat eine erneute Harnsperre auf, die wiederum durch Elektroresektion von Tumorteilen im Bereich der mittleren Harnröhre beseitigt werden konnte.

Nachdem sich der Zustand des Patienten im letzten Monat infolge von Lebermetastasen sichtlich verschlechtert hatte, trat am 28.3.64 der Tod ein, genau 40 Jahre nach seinem Arbeitsantritt in der Reifenabteilung.

Ein weiterer Reifenmacher, der von 1927 - 1934, etwa 7 Jahre beschäftigt war, verstarb 14 Jahre nach seinem Arbeitsantritt am 1.11.41 an einem Blasenkarzinom im Alter von 52 Jahren. Es war in diesem Falle leider nicht möglich, etwas über den Krankheitsablauf zu erfahren, da alle Unterlagen bei der vollständigen Ausbombung des Krankenhauses verloren gegangen waren. Der damalige Hausarzt war inzwischen verstorben. Aus der noch vorhandenen Karteikarte geht lediglich hervor, daß der Patient wegen Zystitis und Hämaturie in klinische Behandlung überwiesen wurde.

Bei dem dritten, noch lebenden Reifenmacher handelt es sich nach Angabe des behandelnden Facharztes und Operateurs um ein primäres Nierenbeckenkarzinom mit Impfmetastasen in Ureter und Harnblase. Der erst 41 - jährige Mann war insgesamt etwas über neun Jahre von 1952 - 61 in der Reifenabteilung tätig. Sein Arbeitsplatz befand sich in der Heizung, also dort, wo die fertigen Decken in Autoklaven mit Wasserdampf beheizt und vulkanisiert werden. Zu Beginn des Jahres 1961 begab sich der Patient wegen Schmerzen in der rechten Flanke in ärztliche Behandlung. Wegen Hämaturie erfolgte Überweisung in fachärztliche Behandlung. Am 2.3.61 wurde rechtsseitig nephrektomiert. Histologisch wurde die Diagnose eines karzinomatös entarteten Papilloms des Nierenbeckens gestellt. Nach zweimonatigem Krankenhausaufenthalt wurde der Patient bei Wohlbefinden aus der Klinik entlassen. Bei einer Untersuchung am 9.4.62 fanden

sich Erythrozyten im Harn. Bei der Zystoskopie wurden papillomatöse Wucherungen festgestellt, die aus dem rechten Ostium herausragten. Außerdem erschien die rechte Fundushälfte der Blase prominent und infiltriert. Da eine Elektrokoagulation der papillomatösen Veränderungen im Bereich des Ostiums nicht befriedigte, wurde im August 1962 durch Sectio alta die Blase eröffnet und der aus dem rechten Ostium herausragende Tumor mitsamt dem Ureterstumpf elektrisch reseziert. Im Juni 1963 wurde ein erneutes flächenhaftes Tumorrezidiv im sphinkternahen Anteil der rechten Blasenwand elektrisch koaguliert. Nach dieser Operation wurde der Patient wieder beschwerdefrei entlassen. Eine im September 1963 entstehende Zystitis konnte mit Furadantin und Chloramphenicol beherrscht werden. Mitte März 1964 wurde die Blase ein zweites Mal eröffnet und ein großer, flächenhafter Tumor am Blasenausgang durch Elektrokoagulation beseitigt. Am 5.3.1965 erfolgte erneute stationäre Behandlung wegen Hämaturie. Ein viertes breitflächiges Tumorrezidiv in der rechten Blasenwand wurde ohne Eröffnung der Blase elektrisch entfernt. Der Patient fühlte sich wohl wie nach allen vorausgegangenen Operationen und ist seitdem ohne wesentliche Beschwerden.

Das Papillom der Blasenschleimhaut wurde bei einem 58-jährigen Reifenmacher nach 24-jähriger Tätigkeit im Betrieb festgestellt. Im August 1963 wurde der Mann wegen massiver Hämaturie zu einem Facharzt überwiesen. Bei der Zystoskopie wurde ein hasel- bis kleinwalnußgroßes Papillom mit dünnstieligem Ansatz im Bereich des linken Ostiums festgestellt. Der Tumor wurde ohne Komplikationen durch Elektrokoagulation beseitigt. Bei fünf Kontrolluntersuchungen bis in jüngste Zeit fand sich kein Anhalt für ein Rezidiv.

C . Besprechung der gesamten Untersuchungsserien.

Insgesamt konnten durch die Nachforschungen die Lebensschicksale von 933 Arbeitern aus einer großen Reifenfabrik geklärt werden. Zum allergrößten Teil handelte es sich dabei um Männer, die schon vor vielen Jahren aus der Firma ausgeschieden waren und jetzt entweder Rente beziehen oder einen anderen Beruf ausüben. Nur ein sehr kleiner Teil alter Belegschaftsmitglieder ist heute noch am gleichen Arbeitsplatz tätig. Diese Gesamtzahl setzt sich zusammen aus den deutschen Arbeitern dreier Abteilungen, die alle mit den als Kanzerogene verdächtigten Alterungsschutzmitteln in reiner oder im Rohgummi vermischter Form in Kontakt kamen.

1. Mischraum	368
2. Schlauchherstellung	120
3. Reifenherstellung	445
	933

Diese Arbeiter haben jeweils länger als zwei Jahre (im Mischraum nur 1 Jahr) in den genannten Abteilungen gearbeitet. Aufschluß über die genauere Aufgliederung geben die Übersichtstabellen 1 - 3. Da die fraglichen Alterungsschutzmittel vom Mischraum in unveränderter Weise auch die beiden übrigen Abteilungen durchlaufen, dürfte die Exposition in allen Abteilungen etwa gleich sein, will man nicht in dem Umgang mit der reinen Substanz eines Teiles der Mischraumarbeiter ein ungleich höheres Risiko erblicken. Aber bei der durchweg langen Exposition von durchschnittlich 14 1/2 Jahren und einer Latenz

von über 23 Jahren in allen drei Abteilungen er - scheint es gerechtfertigt, die drei Abteilungen zu - sammenfassend zu betrachten in Bezug auf eine Ge - fährdung der Blasenschleimhaut durch die verwen - deten Alterungsschutzmittel.

Zusammenstellung der krankhaften Blasenbefunde :

1. Mischraum :

Art d. Erkrankung	Expos. i. Jahr	Latenz i. Jahr	Erkrank. Alter	Sterbe - alter
Blasenkarzinom	12	13	58	60
(Blasenpapillom)	(6)	(9)	(32)	(lebt)

2. Schlauchabteilung :

Es wurde bei keinem Arbeiter eine tumoröse Bla - senschleimhautveränderung festgestellt.

3. Reifenabteilung :

Art der Erkrankung	Expos. i. Jahr	Latenz i. Jahr	Erkrank. Alter	Sterbe - alter
Blasenkarzinom	31	37	61	63
Blasenkarzinom	7	14	52	52
Blasen - und Nierenbecken - karzinom	9	9	41	lebt
Blasenpapillom	24	24	58	lebt

Unter 933 exponierten Arbeitern haben sich also fünf positive Befunde im Sinne einer karzinomatösen oder papillomatösen Veränderung der Blasenschleimhaut er - geben. Der Papillomfall aus dem Mischraum kann nur bedingt berücksichtigt werden, da der Arbeiter vor -

her in einer anderen Gummifabrik im Mischraum beschäftigt war und schon vor Eintritt in die Firma ein Papillom bekommen hatte.

Dieses Ergebnis spricht auf den ersten Blick dagegen, daß für Arbeiter in der deutschen Gummiindustrie eine so alarmierende Gefahr besteht, an Blasenkrebs zu erkranken, wie nach CASE in der englischen Gummiindustrie. Im Verhältnis zu den 36 Todesfällen an Krebs nehmen die drei Blasenkrebsse einen Anteil von nur 8,33 % ein und liegen damit nur wenig über dem aus anderen Statistiken ermittelten Wert von 5,6 % (K.H. BAUER). Ob allerdings ein erhöhter Krankheitsbefall in Bezug auf das gesamte Kollektiv zu verzeichnen ist, läßt sich nur durch Vergleich mit den Durchschnittszahlen aus der Gesamtbevölkerung klären. Nach den Unterlagen des statistischen Bundesamtes entfielen im Jahre 1963 auf 100 000 Bundesbürger im Alter von 55 Jahren 20,88 Todesfälle auf bösartige Neubildungen der Blase, Nieren und ableitenden Harnwege. Da bei unserem Kollektiv das Durchschnittsalter 55 Jahre beträgt, ergeben sich insoweit genaue Vergleichsmöglichkeiten. Leider sind aber in dieser Zahl von 20,88 nicht nur Blasenkarzinome sondern auch Neubildungen der Niere enthalten, so daß die Zahl der Todesfälle allein durch Blasenkrebs noch wesentlich niedriger sein dürfte. Andererseits ist aber von mir noch ein zusätzlicher Nierentumor unbekannter Genese aufgefunden worden, der nicht in die folgenden Betrachtungen einbezogen ist. (Siehe Krebstodesursachen der Reifenbauer). Neuere statistische Unterlagen, die sich nur auf die Mortalität an Blasenkrebsen beziehen, sind leider nicht zu erhalten. Da es sich um eine Mortalitätsstatistik handelt, bleiben zum Vergleich nur die drei von mir aufgefundenen Todesfälle an Blasenkrebs, während das Blasen-Nierenbeckenkarzi-

nom und das Papillom der noch lebenden Arbeiter aus der folgenden Betrachtung ausgeschlossen werden müssen, ungeachtet der sehr infausten Prognose des einen Falles. Kommen in der allgemeinen Statistik 20,88 Todesfälle an Nieren-, Blasen- und Ureterkarzinomen auf je 100 000 Einwohner, so dürften demnach bei 933 untersuchten Personen nur

$$\frac{20,88 \cdot 933}{100\ 000} = 0,1948$$

Todesfälle durch die genannten Erkrankungen vorgekommen sein. Im Vergleich dazu bedeuten die drei Todesfälle allein an Blasenkrebs eine Steigerung auf 1540 % oder eine Häufung um das 15,4 fache unter den Arbeitern der Gummiindustrie. Berücksichtigt man, daß dieser Vergleich noch wesentlich ungünstiger ausfiele, wenn die auf jeden Fall kleinere Mortalitätsziffer an Blasenkrebsen allein zur Verfügung stände, so ist das Ergebnis weniger günstig. Scheinbar liegt hier ein Mißverhältnis zwischen der geringen absoluten Zahl von drei positiven Blasenkrebstodesfällen und der errechneten Häufigkeitssteigerung um das 15,4 fache vor. Nur der Statistiker kann beantworten, ob und inwieweit es sich bei den hier aufgefundenen Fällen um eine zufällige Häufung handelt. Die statistische Berechnung (LIENERT, A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Meisenheim 1962. Binomialtest) ergibt, daß es sich bei den Blasenkrebstodesfällen mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,999 % um eine tatsächliche Steigerung um das 15,4 fache gegenüber der aus der Normalverteilung (Vergleichszahlen des Statistischen Bundesamtes) zu erwartenden Todesrate an Blasenkrebs handelt. Es ist also unwahrscheinlich, daß es sich bei den drei Krebsfällen in dem untersuchten Kollektiv um einen Zufallsbefund handelt.

Einfacher in der Beurteilung ist das unerwartet häufige Vorkommen von Bronchialkarzinomen im Mischraum. Da kein Grund zu der Annahme besteht, daß etwa die aromatischen Amine auch bei der Bronchialkrebsentstehung mitwirken und die eindeutige Häufung der Fälle sich allein auf den Mischraum beschränkt, muß die Ursache hierfür allein in dieser Abteilung zu suchen sein. Wäre dem nicht so, und würde die Noxe vom Mischraum aus auch auf die übrigen Abteilungen verteilt, so hätten sich unter den 445 Reifenmachern statt keines einzigen Falles wenigstens einige Todesfälle durch Bronchialkarzinome finden müssen. Auch scheint die im Mischraum (10,2 %) im Vergleich zu den beiden anderen Abteilung (3,7 % bei Reifenmachern) erhöhte Erkrankungsziffer an chronischer Bronchitis und Bronchialasthma auf eine besondere Belastung des Respirationstraktes in dieser Abteilung hinzudeuten.

Es spricht also vieles dafür, die sechs Todesfälle an Bronchialkarzinomen in Beziehung zu setzen zu den 368 Mischraumarbeitern. Es ergibt sich ein Anteil von 1,63 % an Bronchialkrebstodesfällen, der den Wert des Statistischen Bundesamtes (0,0546 %) um das 29,6 fache übertrifft. Die statistische Wahrscheinlichkeit, daß es sich nicht um einen Zufallsbefund handelt, ist größer als 99,999 %.

Die Untersuchungen erlauben die statistisch gesicherte Aussage, daß bei den erfaßten Arbeitern, die aus drei verschiedenen Abteilungen (Mischraum, Schlauchherstellung, Reifenherstellung) eines grossen Reifenherstellungsbetriebes in der Bundesrepublik stammen, ein gegenüber der Gesamtbevölkerung nicht unerheblich vermehrter (um das 15,4 fache) Befall an Blasenkarzinomen festzustellen ist. Im Vergleich dazu ist von einer Steigerung der Blasen-

krebsquote bei Arbeitern der chemischen Industrie, die Umgang mit reinem Betanaphthylamin hatten, um das 33 fache (STARKSTEIN, ROST, POHL, BAADER) bzw. um das 43 fache (BILLIARD DUCHESNE) berichtet worden. Damit ist noch kein endgültiger Beweis, daß die betanaphthylaminhaltigen Alterungsschutzmittel für die aufgefundenen Blasenschleimhautveränderungen verantwortlich zu machen sind, erbracht. Es ist lediglich gesichert, daß alle Arbeiter mit Blasen - schleimhautveränderungen vorher viele Jahre lang mit diesen Stoffen in enge Berührung gekommen waren, so daß nach Kenntnis der Wirkung von Betanaphthylamin ein durchaus berechtigter Verdacht gegen diese Substanzen besteht.

Leider ist es selbst unter den vorbildlichsten Arbeitsbedingungen unmöglich, einen Kontakt der Arbeiter mit diesen Chemikalien zu verhindern. Es wäre deshalb zu begrüßen, wenn in der Industrie, als logische Folgerung aus den bisher nur als Verdacht ausgesprochenen Vorwürfen gegen die betanaphthylaminhaltigen Alterungsschutzmittel, die Produktion und Verarbeitung völlig eingestellt würden. Diese Forderung erscheint hier um so mehr berechtigt, da es sich nicht um unersetzliche Substanzen handelt. Sie könnten durch gleichwertige, wenn auch etwas teurere ersetzt werden. Da in einigen Produktionszweigen von dieser Möglichkeit zum Teil schon jetzt Gebrauch gemacht wird, müßte nur die Umstellung beschleunigt werden.

Unklarer liegen die Verhältnisse in Bezug auf die im Mischraum festgestellten Bronchialkarzinome. Hier kann keine bestimmte Substanz verdächtigt werden. In Anbetracht der häufigen chronischen Bronchitis liegt es nahe, den vermehrten Staubanfall in dieser Abteilung als unspezifische Ursache zu diskutieren. An den besichtigten Arbeitsplätzen sind be -

reits vorbildliche Absauganlagen installiert worden. Es besteht vielleicht noch die Möglichkeit, alle pulverförmigen Zusätze jeweils in kleineren Mengen in Plastiktüten staubfrei zu verpacken und der Gummimischung zuzusetzen.

D. Zusammenfassung

Nach einer einleitenden Betrachtung über die zunehmende Bedeutung der Krebskrankheit in der Gegenwart gibt der Verfasser einen kurzen geschichtlichen Überblick über die Erforschung der verschiedenen berufsbedingten Tumoren bis zum "Anilinkrebs" nach REHN. Im Folgenden wird ausführlich der biochemische Wirkungsmechanismus der als Noxen erkannten aromatischen Aminoverbindungen im menschlichen Organismus beschrieben und auf das Problem der Jahrzehnte langen Latenz eingegangen.

Das offenbar gehäufte Vorkommen von Blasenkrebsen in der englischen Gummiindustrie und der bei der Sichtung der Akten des Landesgewerbearztes in Hessen aufgefundene Fall einer tumorösen Blasenschleimhautveränderung bei einem Gummiarbeiter wird zum Anlaß genommen, an Hand eigener Untersuchungen der Frage einer überdurchschnittlichen Blasenkrebsgefährdung von Arbeitern in der heimischen Gummiindustrie nachzugehen. Es werden die als Kanzerogene angeschuldigten Gummialterungsschutzmittel auf ihren Gehalt an Krebsnoxen überprüft, wobei festgestellt wird, daß die gebräuchlichsten Mittel alle karzinogene aromatische Verbindungen, wenn auch nur in sehr niedriger Konzentration, als Verunreinigungen enthalten.

Insgesamt konnten die Lebensschicksale von 933 Arbeitern geklärt werden, die für eine längere Zeit als Mischraum-, Schlauch- oder Reifenarbeiter in einer großen Gummifabrik beschäftigt waren. Nach Exposition, Latenz und Durchschnittsalter wird in Tabellen jedes Kollektiv aufgegliedert und alle er-

hobenen Befunde werden ausgewertet. An papilloma -
tösen und karzinomatösen Blasenschleimhautverände -
rungen konnten fünf Befunde erhoben werden :

- 3 Blasenkarzinome
- 1 Blasen - Nierenbeckenkarzinom
- 1 Blasenpapillom .

Im Vergleich zu den vom statistischen Bundesamt
für das Jahr 1963 ermittelten Durchschnittswert -
ten stellen die aufgefundenen drei Todesfälle an
Blasenkrebsen bei den Gummiarbeitern eine Häufung
um das 15,4 fache dar. Statistisch ergibt sich ei -
ne Signifikanz von 99,999 %. Bei den Nachforschun -
gen lassen sich unter den 368 Mischraumarbeitern 6
Todesfälle an Bronchialkarzinomen als Zufallsbe -
fund erheben, was gegenüber der Durchschnittsbe -
völkerung eine Steigerung um das 29,6 fache bedeu -
tet. Bei diesem Ergebnis handelt es sich nach sta -
tistischer Rechnung mit einer Wahrscheinlichkeit
von mehr als 99,999 % um eine tatsächliche Steige -
rung. In Anbetracht dieses Untersuchungsergebnisses
wird vorgeschlagen, die verdächtigten betanaphthyla -
minhaltigen Gummialterungsschutzmittel aus der Pro -
duktion zu entfernen und durch sicher ungefährliche
zu ersetzen, was technisch durchaus möglich wäre .

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Abel, W. : Statistisches zum Krebsproblem.
Z. Krebsforsch. 56, 36 (1948)
2. Aboulker, P., Chomé, J.: Les métastases des
tumeurs primitives de la vessie. J. urol.
méd. 12, 845 (1953)
3. Akamatsu, S., Kiyomoto, A., Harigaya, S.,
Ohshima, S. : Inhibition of betaglucuro-
nidase by oral administration of D-glucosaccharo-1,4-lactone. Nature (London)
191, 1298 (1961)
4. Allemann, R.: Über das Blasenkarzinom und über
jugendliche Blasengeschwulstträger. Schwz.
med. Wschr. 76, 1009 (1946)
5. Auler, H.: Der Krebs und seine Bekämpfung. Reichsausschuß für Volksgesundheitsdienst. Berlin 1936
6. Baader, E.W.: Klinische Grundlagen der 46 meldepflichtigen Berufskrankheiten. 5. Auflage.
Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin 1960
7. Baló, J.: Warzen, Papillome und Krebs. Barth -
Verlag, Leipzig 1936
8. Barsotti, M., Vigliani, E.C.: Lesioni vesicallida amine aromatiche. Considerazioni
statistiche e prevenzione. Med. lavoro
40, 129 (1949)
9. Bauer, K.H.: Das Krebsproblem. 2. Auflage. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963
10. Bauer, K.H., Ott, G.: Über die Krebsgefährdung
des heutigen Menschen. Sonderdruck aus :
Materia Medica Nordmark 7, 261-312 (1965)
11. Billiard-Duchesne, J.L.: Les amino-tumeurs de
la vessie. Arch. mal. profess.med. 9,109
(1948)

12. Boeminghaus, H.: Cystektomie beim Blasen -
krebs. Thieme-Verlag, Stuttgart 1951
13. Bonser, G.M., Clayson, D.B., Jull, J.W. :
Some experimental induction of tumors
of the bladder. Brit. med. Bull.
14, 146 (1958)
14. Borshammer, K. : Lehrbuch der Urologie. 5.
Auflage. Gustav-Fischer-Verlag, Stutt-
gart 1953
15. Boyland, E. : The biochemistry of cancer of
the bladder. Brit. med. Bull 14, 153
(1958)
16. Boyland, E. : The biological examination of
carcinogenic substances. Brit. med.
Bull 14, 93 (1958)
17. Boyland, E., Wallace, D.M., Williams, D.C.:
The activity of the enzymes sulphatase
and betaglucuronidase in the urine,
serum and bladder tissue. Brit. J.
cancer 9, 62 (1955)
18. Boyland, E., Wallace, D.M., Williams, D.C.:
Enzyme activity in relation to cancer.
Inhibition of urinary betaglucuronidase
of patients with cancer of the bladder
by oral administration of 1,4-saccharo-
lactone and related compounds. Brit. J.
canc. 11, 578 (1957)
19. Brack, E.: Über Harnblasentumoren. Zbl. Chir.
9, 951 (1948)
20. Bundesministerium für Gesundheitswesen : Ge -
sundheitsstatistischer Bericht der
BRD 7, 48 (1960)
21. Buckup, H.: Taschenbuch der Arbeitsmedizin.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1957
22. Büchner, Fr., Grundmann, E., Ohlert, W.: Die
experimentelle Kanzerisierung der Pa-
renchymzelle. Dtsch.med.Wschr. 86, 1845
(1961)

23. Busch, H. : An introduction to the bio - chemistry of the cancer cell. Aca - demic-Press, New York 1962
24. Case, R.A.M., Hosker, M.E., Mc. Donald, D.B., Pearson, J.F.: The tumors of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British Chemic. Industr. Part I. Brit. J. Indust. Med. 11, 75 (1954)
25. Case, R.A.M., Hosker, M.E.: Tumor of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. Brit. J. prev. soc. Med. 8,39 (1954)
26. Case, R.M.: The incidence of death from tumors of the urinary bladder. Brit. J. prev. soc. Med. 7, 14 (1963)
27. Case, R.M. : The expected frequency of bladder tumors in works populations. Brit. J. Indust. Med. 10, 83 (1953)
28. Dick, W.: Allgemeine Geschwulstlehre. Aus : Hellner, Nissen, Vosschulte: Lehrbuch der Chirurgie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964
29. Druckrey, H.: Dosis-Wirkungsbeziehungen bei resorptiv wirkenden Cancerogenen. Aus : Kraatz, H., Graffi, H., Gummel, H., Bielka, H.: Berliner Symposium über Fragen der Carcinogenese. S. 57 Berlin 1960
30. Druckrey, H., Küpfmüller, K.: Quantitative Analyse der Krebsentstehung. Z. Naturforsch. 3 b, 254 (1948)
31. Druckrey, H., Schmähl, D.: Cancerogene Wirkung bei Impfplantationen bei Ratten. Na - turwissenschaften 41, 534 (1954)

32. Druckrey, H., Küpfmüller, K. : Dosis und Wirkung. Arbeitsgemeinschaft med. Verlage, Berlin 1949
33. Dukes, C.E., Masina, F.: Classification of epithelial tumors of the bladder. Brit. J. Ur. 21, 273 (1949)
34. Enfinger, H.: Probleme und Aufgaben der Krebsforschung. Nordwestdeutsche Universitäts-gesellschaft, Wilhelmshaven 1958
35. Engel, H.: 3. Verordnung über Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten vom 16.12.1936. Schriftreihe Arbeit und Gesundheit, H 29, Thieme-Verlag, Leipzig 1937
36. Euler, H.: Wachstum und Rückbildung von Tumoren. Almqvist und Wiksell, Uppsala 1944
37. Ferguson, R.S. : Symposium on anilin tumors of the bladder. J. Urol. 2, 121 (1934)
38. Flury, F., Zernik, F.: Schädliche Gase (Dämpfe, Nebel, Rauch- und Staubarten). Verlag Julius Springer, Berlin 1931
39. Gay, D.M.: Pathology of anilin tumors of the bladder. Aus : Symposium on anilin tumors of the bladder. J. Urol. 2, 137 (1934)
40. Gehrman, G.H.: Papilloma and carcinoma of the bladder among dye workers. Am. J. Canc. 25, 230 (1936)
41. Gehrman, G.H.: The carcinogenic agent-chemistry and industrial aspects. Aus : Symposium on anilin tumors of the bladder. J. Urol. 2, 126 (1934)
42. Geissendörfer, R.: Der Harnblasenkrebs, seine Entstehung, Behandlung und seine Heilungsaussichten. Med. Klin. 16, 584 (1954)
43. Goldblatt, M.W.: Occupational carcinogenesis. Brit. med. Bull. 14, 136 (1958)

44. Goldblatt, M.W.: Vesical tumors induced by chemical compounds. Brit. J. Indust. Med. 6, 65 (1949)
45. Goldblatt, M.W.: Occupational cancer of the bladder. Brit. Med. Bull. 4,405 (1947)
46. Graffi, A., Bielka, H.: Probleme der experimentellen Krebsforschung. Akadem. Verl.-Ges., Leipzig 1959
47. Greenstein, J.P.: Biochemistry of Cancer. Academic-Press, New York 1954
48. Groetschel, H.: Soll bei Überwachungsuntersuchungen der blasengefährdeten Amido - Arbeiter regelmäßig zystoskopiert werden? Zbl. Arbeitsmed. 7, 294 (1957)
49. Gross, E.: Über den Blasenkrebs. Z. Krebs -forsch. 59, 180 (1953)
50. Hackmann, Chr.: Beitrag zur Kenntnis der cancerogenen Wirkung des Betanaphthylamins. Z. Krebsforsch. 58, 56 (1951)
51. Haddow, A.: Chemical carcinogens and their modes of action. Brit.med.Bull. 14,79 (1958)
52. Haddow, A., Boyland, E.: Causation of Cancer. Brit. med. Bull. 14, 73 (1958)
53. Hamperl, H.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. 24./25. Auflage. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
54. Hasche-Klunder, R.: Urogenitalorgane. Aus : Hellner, Nissen, Vosschulte: Lehrbuch der Chirurgie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964
55. Hass, E.: Karzinom und Entzündung im Rahmen allgemeinbiologischen Geschehens. J.A. Barth, Leipzig 1942

56. Hellner, H., Nissen, R., Vosschulte, K.:
Lehrbuch der Chirurgie. Georg Thieme-
Verlag, Stuttgart 1964
57. Holstein, E.: Grundriß der Arbeitsmedizin.
3. Auflage. Johann Ambrosius Barth -
Verlag, Leipzig 1958
58. Holstein, E.: Erkrankungen durch aromatische
Nitro- und Aminokörper. Aus : Baader,
E.W.: Handbuch der gesamten Arbeits -
medizin. II. Bd., 1. Teilbd. S. 440-454.
Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin-
München-Wien 1961
59. Hueper, W.C.: Berufskrebs. Steinkopf-Verlag,
Dresden-Leipzig 1964
60. Hueper, W.C.: Occupational tumors and allied
diseases. Verlag Thomas, Springfield
1942
61. Hueper, W.C.: Berufskrebse. Aus : Baader, E.W.:
Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin.
II. Bd., 2. Teilbd. S. 301 - 376. Verlag
Urban u. Schwarzenberg, Berlin-München-
Wien 1961
62. Hüdepohl, F.: Die bösartigen Tumoren des Uroge-
nitalsystems. Aus : Held: Frühdiagnose
des Krebses. VEB-Verlag Volk und Gesund-
heit, Berlin 1953
63. Hüsch, P.: Ein Beitrag zur spontanen Rückbil-
dung eines Blasenkarzinoms. Ztschr.
Urol. 57, 595 (1964)
64. Huxley, J.: Biological Aspects of Cancer.
Allen u. Unwin-Verlag, London 1958
65. Keller, J.: Urologie. 2. Auflage. Verlag Theo-
dor Steinhopff, Dresden-Leipzig 1958
66. Koegl, F.: Zur Ätiologie der malignen Tumoren.
Harrassowitz, Leipzig 1939

67. Kölsch, F.: Handbuch der Berufskrankheiten.
3. Auflage. Gustav-Fischer-Verlag,
Stuttgart 1962
68. Kölsch, F.: Lehrbuch der Arbeitsmedizin. Bd.I.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1963
69. König, F.: Wesen, Erkennung und Behandlung der
Krebskrankheit. Enke-Verlag, Stuttgart
1937
70. Körbler, J.: Klinische Krebsprobleme. J.F. Leh-
manns-Verlag, München-Berlin 1940
71. Korsk, K.: Berufskrankheiten. Verlag Technik,
Berlin 1952
72. Kraatz, H., Graffi, H., Gummel, H., Bielka, H.:
Berliner Symposium über Fragen der Carci-
nogenese. Berlin 1960
73. Kretschmer, H.L., Stika, E.H.: Papilloma of the
bladder. J. amer.med.assoc. 15,141 (1949)
74. Lewin, L.: Gifte und Vergiftungen. Stilke -
Verlag, Berlin 1929
75. Leuenburger, S.G.: Die unter dem Einfluß der
synthetischen Farbenindustrie beobachtete
Geschwulstentwicklung. Bruns' Beitrag
klin. chir. 80, 208 (1912)
76. Leschke, E.: Die wichtigsten Vergiftungen.
Klin. Lehrkurse der Münchner med. Wochen-
schrift Bd. 11. J.F. Lehmanns Verlag,
München 1933
77. Liek, E.: Der Kampf gegen den Krebs. J.F. Leh-
manns Verlag, München 1934
78. Liek, E.: Krebsverbreitung, Krebsbekämpfung,
Krebsverhütung. J.F. Lehmanns Verlag,
München 1932
79. Lilienfeld, H.,M.: The relationship of bladder
cancer to smoking. Amer. J. publ. Hlth.
54, 1864 (1964)

80. Lockwood, K.: On the etiologie of the bladder tumors in Kjøbenhavn-Frederiksberg. Munksgaard-Verlag, Kopenhagen 1961
81. Marsh, C.A.: Inhibition of betaglucuronidase by endogenous saccharate during hydrolysis of urinary conjugates. Nature (London) 194, 974 (1962)
82. Martinenko, A.,G. : Betanaphthylamine-in - duced tumors of the urinary bladder in dogs. Fiziol.Z. (Kiev) 6, 785 (1960)
83. Mayor, G.: Das Blasenkarzinom. Dtsch.Zschr. Chir. 284, 557 (1956)
84. Mayor, H.: Das Problem der Behandlung des Blasenkrebses. Urologe 1, 96 (1962)
85. Minder, J.: Lehrbuch der Urologie. 2. Auflage. Medizinischer Verlag Hans Huber, Bern - Stuttgart 1953
86. Mole, R.H.: The dose-response relationship in radiation carcinogenesis. Brit. med. Bull. 14, 184 (1958)
87. Monticone, C.: Über Absorption und Ausscheidung der Blasenschleimhaut. Arch. ital. Ur. 4, 18 (1941)
88. Müller, A.: Rückblick auf die gewerblichen Blasen- und Nierenschädigungen in der Baseler Farbstoffindustrie. Schweiz.med. Wschr. 20, 445 (1949)
89. Müller, A.: Über Blasengeschwülste bei Arbeitern der chemischen Industrien. Schweiz. Zschr. Unfallmed. u. Berufskrankh. 1, 11 (1935)
90. Müller, A.: Bemerkungen zur Pathogenese der Anilintumoren. Schweiz.med.Wschr. 11,232 (1940)
91. Müller, A.: Zweimalige Entstehung eines primären Karzinoms bei einem Anilinarbeiter. Schweiz.med.Wschr. 43,1031 (1936)

92. Müller, A.: Über Blasen- und Nierenschädigungen in der Farbstoffindustrie. Helvet. chir. acta 18, 1 (1951)
93. Nassauer, M.: Über bösartige Blasengeschwülste bei Arbeitern der organisch chemischen Großindustrie. Dissertation Frankfurt a.M. 1919
94. Nebelin, F., Pletscher, A.: Ätiologie und Prophylaxe gewerblicher Tumoren der Farbstoffindustrie. Schweiz. med. Wschr. 84, 917 (1954)
95. Oeser, H.: Zur Krebshäufigkeit. Z. Krebsforsch. 57, 86 (1950)
96. Orr, J.W. : The mechanism of chemical carcinogenesis. Brit. med. Bull. 14, 99 (1958)
97. Padelt, U.: Statistische und klinische Auswertung von 1180 Carcinomfällen. (Auswertung des Krankengutes im Krankenhaus Friedrichshain zu Berlin von 1946 - 1949) Dissertation bei der med. Fakultät der Humboldt-Univ., Berlin 1956
98. Pott, P.: Chirurgical observations relative to the cataract, the polypus of the nose, the cancer of the scrotum, the different kinds of ruptures, and the mortification of the toes and feet. T.J. Carnegie, London 1775 (S. 63)
99. Rehn, L.: Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern. Arch. klin. Chir. 50, 588 (1895)
100. Rink, H.: Der Lungenkrebs. F.K. Schattauer - Verlag, Stuttgart 1965
101. Rodenacker, G.: Die chemischen Gewerbekrankheiten und ihre Behandlung. J.H. Barth-Verlag, Leipzig 1953
102. Rubber Manufacturing Employers Association : Health advisory committee: Papilloma of the bladder in the rubber industry 7 (1961)

103. Schär, W.: Experimentelle Erzeugung von
Blasentumoren. Dtsch. Zschr. Chir.
226, 81 (1930)
104. Schmitt, W.: Allgemeine Chirurgie. Joh. -
Ambr. Barth Verlag, Leipzig 1955
105. Schürmann, D.: Kampf den Berufskrankheiten.
Der Gewerkschaftler 8, 18 (1961)
106. Schürmann, D.: Berufliche Stigmata. Aus :
Baader, E.W.: Handbuch der gesamten
Arbeitsmedizin. II. Bd. Verlag Urban
u. Schwarzenberg, München-Berlin -
Wien 1961
107. Schwarzbauer, F.: Die Krebshäufigkeit in der
BRD im Vergleich zu Dänemark, Frank -
reich, USA. Aus : Strahlentherapie
105, 357 (1958)
108. Scott, T.S., Williams, M.H.C.: Code industrial
practice. Brit. J. Indust. Med.
14, 150 (1957)
109. Simon, L.: Prognose und Behandlung der so-
genannten Anilintumoren der Harnblase.
Arch. klin. Chir. 173, 708 (1932)
110. Starkstein, E., Rost, E., Pohl, J.: Toxiko-
logie. Urban u. Schwarzenberg, Ber-
lin - Wien 1929
111. Statistisches Bundesamt Wiesbaden : Karzi-
nomtodesfälle der Jahre 1960 - 1964
112. Stirling, W.C., Ash, J.E.: Tumors of the
bladder. J. amer. med. Assoc. 13, 141
(1949)
113. Teleky, L.: Gewerbliche Vergiftungen. Sprin-
ger Verlag, Berlin-Göttingen-Heidel -
berg 1955
114. Tzschirntsch, K.: Über maligne Entartung und
Rezidive der Blasenpapillome nach en-
dovesikaler Exzision des Papillom -
stieles und seines Grundes. Zbl.
Gynäk. 2, 70 (1948)

115. Uebelin, F., Pletscher, A.: Ätiologie und Prophylaxe gewerblicher Tumoren in der Farbstoffindustrie. Schweiz. med. Wschr. 32, 917 (1934)
116. Ullmann, K.: Krebsbildung in der Gewerbe - medizin und ihre Beziehungen zur experimentellen Geschwulstforschung. Springer Verlag, Berlin 1933
117. Verschuier, O., Kober, E.: Die Frage der erblichen Disposition zum Krebs . Verlag d. Akademie d. Wissenschaften u. d. Literatur, Mainz 1956
118. Wallace, D.M.: The natural history and possible cause of bladder tumors. Am. Roy. Coll. Surg. 18, 366 (1956)
119. Walpole, A.L., Williams, M.H.C.: Aromatic amines as carcinogens in industry. Brit. med. Bull. 14, 141 (1958)
120. Warburg, O.: Ideen zur Fermentchemie der Tumoren. Akad.-Verlag, Berlin 1947
121. Washburn, V.D.: The treatment of anilin tumors of the bladder. Aus : Symposium on anilin tumors of the bladder. J. Urol. 2, 155 (1934)
122. Wegelin, C.: Der Bronchial- und Lungenkrebs. Schwabe-Verlag, Basel 1942
123. Wildbolz, E.: Lehrbuch der Urologie. 4. Auflage. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959
124. Wiley, F.H.: The metabolism of betanaphthylamin. J. biol. Chem. 124, 627 (1938)
125. Zylmann, E.: Ein statistischer Beitrag zur Krebshäufigkeit. Unter besonderer Berücksichtigung einer erblichen Krebsdisposition. Z. Krebsforsch. 58, 239 (1951)

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hamm für die Überlassung des Themas und die gewährte Hilfe bei der Anfertigung der Arbeit. Ferner danke ich Herrn Regierungsmedizinaldirektor Dr. Schürmann für die tatkräftige Unterstützung und die wertvollen Hinweise. Besonderer Dank gebührt der Firma Dunlop in Hanau, insbesondere dem Werksarzt, Herrn Dr. Hook, für die freundliche und vorbehaltlose Genehmigung, die Beschäftigtenkartei einzusehen und den technischen Betriebsablauf der für die Arbeit wichtigen Produktionsabteilungen kennenzulernen.

Lebenslauf

Am 27. Mai 1941 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Karl Flach und dessen Ehefrau Alice, geb. Merklings, in Kassel geboren.

Nach unserer Ausbombung im Oktober 1943 wurde ich mit meiner Mutter nach Niedervorschütz im Kreis Melsungen evakuiert. Mein Vater war zu dieser Zeit Soldat. Nach Kriegsende übersiedelte ich mit meiner Mutter nach Sandershausen im Kreis Kassel, unserem jetzigen Wohnort.

Vom Herbst 1947 bis Ostern 1952 besuchte ich dort die Volksschule. Im Anschluß daran war ich bis zum Abitur im Jahre 1961 Schüler der Goetheschule in Kassel. Im Sommersemester 1961 begann ich mein Medizinstudium an der Universität Marburg. Hier legte ich die ärztliche Vorprüfung im Sommer 1963 ab. Während des Sommersemesters 1964 studierte ich an der Universität Hamburg, im Wintersemester 1964/65 an der Universität Graz und kehrte mit Beginn des Sommersemesters 1965 nach Marburg zurück, wo ich nach Beendigung des 11. Fachsemesters mein Staatsexamen im Herbst 1966 abzulegen gedenke.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Marburg:

Prof. Dr. Gerd Beckmann
Prof. Dr. Julius Berendes
Prof. Dr. Horst Bickel
Doz. Dr. Wolfgang Bommer
Prof. Dr. Otto Braun-Falco
Prof. Dr. Rudolf Buchholz
Prof. Dr. Theodor Bucher
Prof. Dr. Karl Dimroth
Doz. Dr. Wolfgang Dölle
Prof. Dr. Horst Drawert
Doz. Dr. Horst Ganz
Prof. Dr. Peter Gedigk
Prof. Dr. Hans Grebe
Prof. Dr. Josef Hamm
Prof. Dr. Herbert Hensel
Prof. Dr. Gumther Hildebrandt
Prof. Dr. Erwin Kessel
Prof. Dr. Norbert Lang
Prof. Dr. Friedrich Linneweh
Prof. Dr. Carl Mahr
Prof. Dr. Günter Mann
Prof. Dr. Gustav Adolf Martini
Prof. Dr. Hans Hermann Marx
Prof. Dr. Otto Mattes
Prof. Dr. Rene Du Mesnil de Rochemont
Prof. Dr. Claus Niessing
Prof. Dr. Gerhard Petry
Prof. Dr. Johannes Rohen
Prof. Dr. Franz Schleyer
Prof. Dr. Walter Schmid
Dr. Dietrich Schürmann
Prof. Dr. Max Schwaiger
Prof. Dr. Friedrich Seidel
Prof. Dr. Rolf Siegert

Doz. Dr. Ulrich Spiegelberg
Prof. Dr. Wolfgang Straub
Doz. Dr. Wolrad Vogell
Prof. Dr. Eckhard Vogt
Prof. Dr. Wilhelm Walcher
Prof. Dr. Gerhard Wendt
Prof. Dr. Anton Würterle

In Hamburg:

Prof. Dr. Heinrich Bartelheimer
Prof. Dr. Jörn Bethge
Doz. Dr. Jörg Draeger
Doz. Dr. Wilfried Gusek
Doz. Dr. Günter Höhne
Prof. Dr. Joachim Kracht
Prof. Dr. Carl Krauspe
Prof. Dr. Gerd Benno Roemer
Prof. Dr. Klaus Seelemann
Prof. Dr. Ludwig Zuckerswerdt

In Graz:

Prof. Dr. Karl Gotsch
Mag.Ph.Dr. Josef Horner
Prof. Dr. Ernst Lorenz
Prof. Dr. Herbert Moser
Prof. Dr. Anton Musger
Prof. Dr. Erich Pakesch
Prof. Dr. Franz Spath
Prof. Dr. Richard Trauner

